

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

稀少てんかんに関する調査研究

課題番号 H29-難治等（難）-一般-010

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

平成31（2019）年3月

目 次

I．総括研究報告

稀少てんかんに関する調査研究	1
井上有史	
(資料1) 指定難病および候補難病の個票修正	17
(資料2) てんかん関連疾患の難病重症度評価	31
(資料3) レジストリの進捗状況	32
(資料4) 研究計画書等	44
(資料5) その他の研究等	60

II．分担研究報告

1．稀少てんかんに関する調査研究	70
浜野晋一郎	
2．稀少てんかんに関する調査研究	80
林 雅晴	
3．稀少てんかんに関する調査研究	82
廣瀬伸一	
4．稀少てんかんに関する調査研究	86
本田涼子	
5．日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と 進行性ミオクローヌステんかんと自己免疫性てんかんのレジストリー構築	89
池田昭夫	
6．稀少てんかんに関する調査研究	101
今井克美	
7．てんかんの死因に関する横断調査	105
神 一敬	
8．稀少てんかんに関する調査研究における統計解析	108
嘉田晃子	
9．稀少てんかんに関する調査研究	112
柿田明美	
10．Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究	117
加藤光広	
11．稀少てんかんに関する調査研究	121
川合謙介	
12．ステージ・ウェーバー症候群 診断基準・重症度分類の厚生労働省3班合同案作成と GNAQ 遺伝子多施設共同の臨床研究	
川上民裕	123

13．稀少てんかんに関する調査研究 小林勝弘	126
14．筑後地区における稀少てんかんに関する研究 松石豊次郎	130
15．稀少てんかんに関する調査研究 松尾 健	133
16．レノックス・ガストー症候群 青天目 信	135
17．てんかんを伴う先天異常症候群、新規症候群に関する研究 岡本伸彦	138
18．てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する予備的調査 伊藤 進	141
19．稀少てんかんに関する調査研究 奥村彰久	146
20．データベース構築・登録・解析 齋藤明子	149
21．稀少てんかんに関する調査研究 白石秀明	154
22．稀少てんかんに関する調査研究 白水洋史	157
23．稀少てんかんに関する調査研究 齋藤貴志	160
24．稀少てんかんに関する調査研究 菅野秀宣	162
25．Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究：発症機序 高橋幸利	166
26．稀少てんかんに関する調査研究 山本 仁	173
III．研究成果の刊行に関する一覧表	175

1. 総括研究報告

稀少てんかんに関する調査研究

研究代表者 井上 有史 静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

難治に経過するてんかん（20-30%）は稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多く、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し発達を重度に障害することがあるため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の課題である。稀少てんかんの指定難病はこれらの代表的疾患であり、担当研究班（先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、進行性ミオクローヌステんかんを担当）として、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。今後のさらなるエビデンスや知識の蓄積により診断基準や疾患概要のアップデートを行うが、現時点でもいくつかの修正を行い、また重症度分類において併存症の影響を考慮した変更を提案した。

指定難病候補として8疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群）をとりあげ、個票案を作成中である。今後、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立していく。なお、指定難病制度の啓発活動は積極的に行った。研究班主催の講演会も大阪で開催した。

疾患レジストリでは、横断的疫学研究を継続している。現在までに2288症例が登録されている。400症例の2年間の縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、悪化は12%、5%であり、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。ウエスト症候群のみについてみると知的発達の遅滞がより顕著であり、医療・福祉的対策が望まれる結果であった。

成人期への診療移行の際にシームレスに指定難病に移行できるよう、情報の周知および地域難病ケアシステムの構築を推進した。また、難病患者を有することの家族生活への影響も調査した。患者および家族のてんかん学習プログラム famoses の実践を開始した。

難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因研究のレジストリを開始した。また手術標本の病理中央診断のシステムを整え、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献できるようにした。さらに、遺伝子変異データベースを開始し、ドラベ症候群等の遺伝的背景を明らかにできるようにした。AMED他班との共同研究もおこなっている。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

本田涼子 長崎医療センター小児科医師

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

神 一敬 東北大院医てんかん学分野准教授

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科准教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

川上民裕 東北医科薬科大学医学部教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所客員教授

松尾 健 東京都立神経病院脳神経外科医長

青天目 信 大阪大学大学院小児科助教

岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科部長・研究所長

伊藤 進 東京女子医大小児科助教

奥村彰久 愛知医大小児科教授

齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室室長

白石秀明 北海道大学病院小児科講師

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

研究協力者（主任研究者分）氏名・所属研究

機関名及び所属研究機関における職名：

水野朋子 東京医歯大小児科助教

池田浩子 静岡てんかん・神経医療センター小児科医長

池田 仁 静岡てんかん・神経医療センター神経内科医長

臼井直敬 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科医長

A．研究目的

てんかんの有病率は約1%であり、その20-30%は難治に経過する。主症状であるてんかん発作はその激越さ(突然の意識障害、転倒など)故に、また長期間の治療を必要とするが故に日常・社会生活への影響が大きい。難治例は早期発症の稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多い。希少てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来とし発達を重度に障害するため、発病機構の究明や有効な治療法および発病予防の開発とともに、発達や自立、家族を含む環境への配慮、医療の移行を含む地域での適切なケアのシステムが必要である。

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(平成26~28年度)では、希少難治性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。横断研究にて1316例の解析を行い、多くの患者が幼小児期に発病し(中央値2歳)、複数の発作型を有し(56%)、発作頻度が多く(27%で日単位)、併存症(知的37%、身体37%、精神13%、認知発達障害26%)を有している実態が明らかになった。また、51%で原因が不明であり、50%が特定の症候群に属していなかった。さらに、この横断研究登録期間に初発した症例もしくは診断移行

した症例を2年間追跡調査する縦断研究をおこない、そのデータ解析は本年度の宿題となっている。

平成27年1月より開始された指定難病制度に適切に対応するため、指定難病に指定された22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を各学会の協力を得て作成し、さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成・修正し、また、指定難病を医療従事者および一般向けに解説・啓発するガイド本を作成した。

本研究班は、前研究班を引き継ぎ、レジストリを継続し、また新たなデータベースを立ち上げ、指定難病データベースや他のレジストリと連携し、それらのデータを分析・参照しつつ、指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂、策定を学会等と協力して行うことによって診断や治療・ケアの質を高めるとともに、他研究事業および他研究班と連携しながら研究基盤の整備に協力し、さらに、移行医療が円滑にすすみ、地域で安心して生活し、就学・就労できる環境を医療面から長期的にサポートできるシステム作りに貢献するのが目的である。

昨年度（初年度）は、稀少てんかんレジストリへの疾患登録を継続し（6つの症候群を追加）、また、てんかんの死因に関するレジストリ、稀少てんかんの病理に関する中央診断システム、遺伝子型と臨床表現型を明らかにするデータベース（SCN1A 遺伝子変異データベース）を構築する作業を行った。指定難病については、制度の利用状況と重症度の評価を行い、重症非該当の患者を除くと指定難病制度の利用率は8.5～9.6%と低いこと、年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要であることを明らかにした。また、診断基準・重症度・個票・調査票を再検討し、いくつかの疾患につ

いて診断基準と重症度の作成を試みた。さらに、AMED研究班（加藤班）と協力し、臨床治験の対照群として、限局性皮質異形成II型（指定難病137）のてんかん発作の前向きコホート研究について準備を行った。

今年度（2年度）は、2年間の経過を前方視的に観察した縦断研究の解析、稀少てんかんレジストリへの疾患登録の継続、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの運営、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班（加藤班）と協力した臨床試験対照研究の開始、重症度に関する昨年度の結果を踏まえた改善案を考察するとともに、難病にかかわる新たな研究を行う。

B．研究方法

1) 研究対象

当班が担当する指定難病は次の22疾患である（括弧内は、指定難病番号と主分担研究者）：先天性核上性球麻痺(132、加藤)、アイカルディ症候群 (135、加藤)、片側巨脳症(136、須貝)、限局性皮質異形成(137、川合)、神経細胞移動異常症(138、加藤)、ドラベ症候群(140、今井)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141、研究協力者・臼井)、ミオクロニー欠神てんかん(142、研究協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、小国)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、小国)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、須貝)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、須貝)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、浜野)、環状20番染色体症候群(150、研究協力者・池田仁)、ラスムッセン脳炎 (151、高橋)、PCDH19関連症候群(152、廣瀬)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154、井上)、ランドウ・クレフナー症候群 (155、浜野)、スタージ・ウェーバー症候群(157、菅野)、進行性ミオクロ

ーヌスてんかん(309、池田)。これらの疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に問題がないかを検証した。

さらに、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、てんかんが主要徴候の1つである他班担当の指定難病(156レット症候群、158結節性硬化症など)、および指定難病候補疾患の調査研究を行った。

レジストリでは指定難病を含めた稀少てんかん疾患を可能なかぎり網羅し、さらに原因別にも登録している。疾患登録レジストリ/データベースの目的は、臨床研究立案に必要な基礎データを得ることである。臨床研究における経験の豊富な名古屋医療センター臨床研究センターと協議し、患者登録レジストリ/データベースの既知の問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討して立案し、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いている(斎藤)。

なお、円滑に登録をすすめるために、症例登録の進捗状況を監視し、著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するコーディネータ(北海道:白石、東北:神、関東:山本、甲信越:白水、中部:奥村、近畿:青木、中四国:小林、九州沖縄:本田)により登録推進の啓発を重点的に行い、また、各学会担当者(てんかん学会:齋藤、小児神経学会:伊藤、神経学会:池田、脳神経外科学会:川合)、他研究班との連携(林、松石、岡本、菅野)、既存のネットワークや患者団体等との連携(林、本田、浜野、白石、山本)を活用して登録を推進することとしている。

疾患登録は全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を、横断研究は患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討を、縦断研究は病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とする。

疾患登録レジストリの派生研究として、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの管理、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班(加藤班)と協力した臨床試験対照研究を行う。

また、指定難病制度の利用状況と重症度に関する昨年度の調査結果に基づいた新たな重症度評価案の策定、発作と内科的治療に関するアンケート調査、保育所就園及び保護者就業についての実態調査、疾病学習についての新たな試みなども行う。

なお、情報提供・教育・啓発活動を積極的に行うことも当研究班の責務であると考えます。

2) 倫理面への配慮

世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認後、各実施医療機関の長の許可を得て実施している。

当研究では、既存資料(カルテ等)から病歴・検査データ等を収集し、新たな検査を行うことはない。文書で研究内容を説明し、同意を撤回できる権利を保証しつつ、患者あるいは代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から文書で同意を取得して医療機関に診療録とともに保管、もしくは研究に関する情報を公開して研究が実施されることに対する拒否機会を保証している。被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理し、全ての入力データは送信する際に暗号化されている。

C. 研究結果

1) 指定難病

平成27年1月に改正施行された難病政策に協

力し、当研究班が22疾患を担当して、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票を作成している。

片側巨脳症、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、PCDH19 関連症候群、スタージ・ウェーバー症候群については診断基準・個票・調査票の修正を、他疾患については軽微な修正をおこなった。自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミン B6 依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスについては、難病申請を想定してデータの蓄積およびレビューを行っている。アイカルディ症候群、片側巨脳症、神経細胞移動異常症につき CQ を設定した。レット症候群、結節性硬化症、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況、問題点などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

カルテ調査より平成30年12月時点で候補患者を7例抽出し、患者登録を開始した。「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」のCQの適応の可否を判断し、適応できない項目について新たに6つのCQを作成した。（加藤）

135 アイカルディ症候群

レジストリで9例が登録されている。MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、症状的に重複する既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関して7つのCQを作成した。希少疾患のためCQに対するエビデンスレベルの低い文献しかなく、文献を渉猟し、診療ガイ

ドラインを策定する予定である。なお、平成30年2月に東京にて、年1回の家族会に合わせて患者向けの講演会と相談会を開催した。（加藤）

136 片側巨脳症

個票の診断基準で一部誤解を招く表現があるため、修正が必要であった（資料1-1）。レジストリには17症例登録された。登録患者の発作予後について調査を行なっている。（齋藤）

137 限局性皮質異形成

日本脳神経外科学会では新たに症例登録システムJNDを構築し、2018年1月から症例登録が開始されたところである。2019年1月以降に2018年1年間のデータが利用可能となり、そこから疫学的データ、有効性、合併症の解析が可能となるため、手術例につき検討することをすすめている。頭頂葉内側病変の離断手術、切除手術が困難な症例に対する新型迷走神経刺激療法や本邦未導入のニューロモデュレーション治療の可能性を考察した。レジストリでは144例登録されている。12%がWest症候群、83%は焦点てんかんである。（川合）

AMED研究班（加藤班）と協力し、シロリムス臨床試験の対照群として、限局性皮質異形成II型のとてんかん発作の前向きコホート研究（発作が月2回以上、6歳以上65歳以下）を行うため、2018年7月に研究計画書を確定し、倫理審査承認（2018.7.30）を経て、EDCを構築し、2018.8.326より研究を開始した。（嘉田、井上）

138 神経細胞移動異常症

7つのCQを作成したが、希少疾患のためCQに対するエビデンスレベルの低い文献しかなく、文献渉猟、レジストリに登録された症例（現在53例）の検討により、診療ガイドラインを改訂予定である。なお、患者家族会の定例会に併せて講演会と個別相談会を千葉県にて開催した。（加藤）

140 ドラベ症候群

レジストリの登録は94例である。ドラベ症候群の疑いで当院を受診し、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例の中に、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん（CSWS）の患者がいた。除外診断疾患の追加、発熱もしくは入浴による発作誘発を診断基準に追加することについて今後検討が必要であると考えられた。

ドラベ症候群患者の発作と内科的治療状況を調べるアンケートを行い、130の有効回答を分析した。その結果、成人例が過少診断されていること、発作は思春期に減少するも知的障害は重度になること、発作悪化につながるカルバマゼピンやラモトリギンの処方がいまなお多いことがわかった（資料5-1）。啓発の必要がある。このため、医師・教育関係者向けの教育事業を年度内に行った。（今井）

ドラベ症候群を疑われる症例で遺伝子解析を行い、そのうち25%で遺伝子異常を見いだした。また、ドラベ症候群またPCDH19関連てんかん以外の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行い、その内の30%に様々な遺伝子に病的変異を見いだした。

ドラベ症候群の正確な診断を可能にし、指定難病制度の公平な運用に役立てるため、遺伝子型と臨床表現型を明らかにするデータベース（SCN1A 遺伝子変異データベース）を構築し（<https://www.scn1a.net>）、1478のバリエーションがすでに登録された。（廣瀬）

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリでは188例が登録されている。前回調査で制度利用予定者、制度の存在を知らなかった人の追跡調査を考慮するとともに、重症度評価について、他疾患と合わせ、再検討を行った。市民対象の講演と相談の会を行った（研究協力者・臼井）。

142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は3人にとどまった。重症度の評価から指定難病該当例1例、非該当例2例であった。今後、経過への理解をさらに深め、併存症を検証し、重症度を再検討するとともに制度利用をよびかける必要がある。なお、市民・医療従事者対象の啓発講座を複数回開催した。（研究協力者・池田浩子）

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

登録例は13例であるが、まだ少なく、引き続き症例を登録していく必要がある。患者家族向けの一般公開講座を複数回行った。（伊藤）

144 レノックス・ガストー症候群

指定難病ではレノックス・ガストー症候群および関連脳症として他疾患も含めてあるが、概要の記載がレノックス・ガストー症候群に偏っており、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた（資料1-2）。

レジストリでは86例登録されている。一部で難治性てんかんやレノックス・ガストー症候群を生じるGLUT1欠損症の患者会、Rett症候群・MECP2重複症候群の患者会、先天性GPI欠損症の患者家族会で講演を行った。また公開講座「指定難病とてんかん」を大阪で開催した。（青天目）

145 ウエスト症候群

日本小児神経学会医療安全委員会及び日本てんかん学会の合同ワーキンググループによるウエスト症候群の「ACTH療法を安全に施行するための提言(案)」の策定に関わっている。また、結節性硬化症によるウエスト症候群の治療のCQを作成し文献を精査中である。

ウエスト症候群個票修正分を厚生労働省に提出した（資料1-3）。概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているためである。

レジストリにて317例集積された。患者家族向けの一般公開講座を東京で複数回開催した。なお、患者の保育所通園、保護者の就業

についての実態調査をウエスト症候群及びドラベ症候群患者家族会と共同で行った(てんかん研究 2018;36:42-51)。206名の有効回答の分析で、保育所の就園は低率、入通園制限は高率であり、その保護者、特に母親の就業率は低率であることが明らかになった。(伊藤)

146 大田原症候群

登録を続行中であり、25例の大田原症候群の全国登録を得ている。本疾患はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

一般対象の公開講座にて本症候群に言及した。(小林)

147 早期ミオクロニー脳症

レジストリへの登録症例は現時点で2例であるが、他症例をすでに抽出しており、登録予定である。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた(資料1-4)。また個票にて誤解を避けるため表現の修正を求めた。(齋藤)

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

現在までに16例を登録済みである。さらなる登録症例を抽出済みで、近く登録予定である。また発作予後について調査を行っている。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票の記述で修正を求めた(資料1-5)。(伊藤)

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは5例が登録されている。本疾患は成人へ移行するが、指定難病制度利用者は少なく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った。(浜野)

150 環状20番染色体症候群

17例がレジストリに登録されている。全例が重症度基準に該当し、啓発活動が重要であるため、市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育を行った。(研究協力者・池田仁)

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは22例が登録された。診療ガイドラインの策定：発症機序、慢性期病態機序部分のデータを完成した。患者会にて講演会を行った。(高橋)

152 PCDH19関連症候群

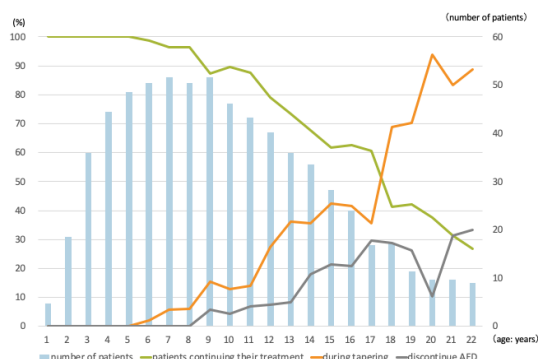
研究の進展があり、個票の一部を修正した(資料1-6)。レジストリでは現時点で8人を登録し、継続中である。遺伝子型と臨床表現型を明らかにするデータベース(ドラベ症候群/PCDH19遺伝子変異データベース)を運営している。福岡大学にて変異を同定した34症例と、既報の223症例の合計257症例のPCDH19遺伝子変異について、ミスセンス変異と、ランケーティング変異の2群に大別し、各変異の挿入位置と臨床情報を比較した。PCDH19のランケーション変異は分子内に不均等に分布し、重症度との関連が示唆された。(廣瀬)

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

登録症例を含めた90例(発症0.8-9.3歳、調査時年齢5.3-42.4歳)の病歴調査を後方的に行い、0.6-37.5年(平均9.9年)の経過を検討した。84%は発作が消失し、このうち約半数で治療が中止された(9-25歳、平均17歳)。20歳以上では、80%以上で治療の中止か薬物の減量が試みられていた(下図)。上記

の成果を発表した（アメリカてんかん学会、2018.12）。

図 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症の長期経過



Graphical representation of the situation of AED treatment at different ages. Small number of the patients (<10 patients) aged 23 years or older were excluded.

レジストリでは39例が登録された。市民公開講座で本疾患に言及した。（井上）

155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリは1例の登録にとどまっている。本疾患も成人へ移行するが、指定難病制度利用はなく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った。（浜野）

157 スタージ・ウェーバー症候群

平成 27 年に策定を行ったスタージウェーバー症候群の診断基準および重症度分類を平成 29 年に改訂を行い、日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会の承認を得て、改訂版を申請した（資料 1-7）。これにより、現行の診断基準では、非典型例では組織の遺伝子検査が必要であったが、診断確定のための生検などの侵襲的処置は必要なくなる。特に成人例で難病指定が少ない大きな理由が生検であるため、早期の改訂が必須である。

現在までのレジストリ登録数は41例である。患者家族会総会に協力する形で公開啓発講座を開催した。その際にレジストリの進捗状況を報告するとともに登録の必要性を説明した。（菅野、川上）

309 進行性ミオクローヌステんかん

BAFMEの全国調査（渡辺班）の100例の臨床特

徴を原著論文として発表した。レジストリでは31例が登録されている。解説や啓発文書の作成、市民講座などの啓発を行っている。（池田）

なお、上記以外に、156レット症候群、158結節性硬化症ではてんかんが主要徴候の1つであるため、疾患レジストリを行うとともに（それぞれ40例、76例登録済み）、他研究班と連携して研究をすすめている。（松石、林）

2) 指定難病候補疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討した：

・自己免疫介在性脳炎・脳症

診断基準案策定の一環として、疑い症例を含む自験例の111例を対象に、operational definitionとして診断アルゴリズムを提唱した（坂本ら、臨床神経学2018; 58: 609 - 616）。レジストリでは38例が登録されている。本疾患は小児慢性特定疾病では承認されている。（池田）

・異形成性腫瘍

レジストリでは25例が登録されている。異形成性腫瘍は全脳腫瘍の2-5%程度と症例数が少ないうえ、てんかん合併症例となるとさらに少数化してしまうので、集団として解析を行うためには、症例登録を継続し母集団を大きくする必要がある。本疾患ではてんかんで発症することが非常に多いため、市民公開講座を行った。（松尾）

・視床下部過誤腫症候群

システムティックレビューを行っている。レジストリでは72例が登録されている。（白水）

・CDKL5遺伝子関連てんかん

CDKL5遺伝子関連てんかんの診断基準を作成した。レジストリにはCDKL5遺伝子関連てんかんが8例登録されている。市民公開講座を開催した。（本田）

・血管奇形に伴うてんかん

血管奇形は、一般的な疾患であるものの、海綿状血管奇形、脳動静脈奇形など複数の病態を含んでおり、かつ、これらに伴うてんかんの状況が把握できていない。システムティックレビューを完成させ、概要を把握する。レジストリでは37例が登録されている。(白水)

・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかん個票の原案を作成中である。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

診断基準案の改訂を行っている。レジストリにはまだ登録例はない。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリに登録を行っている。現在までに34例を登録している。今後、システムティックレビューを予定している。(白水)

・各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群

疾患登録を行い、てんかんを伴う先天異常症候群症例についててんかんの状況を把握する。新規症候群として確立されれば診療ガイドラインを作成する。現在、レジストリでは、代謝障害 31 人、染色体異常 103 人、てんかん症候群として既知の異常以外の遺伝子異常が 77 例に達している。(岡本)

3) 指定難病制度の重症度評価

昨年度の調査で、重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は 8.5~9.6%と低かった。理由の一つに、てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、G40 てんかん障害 1-3 級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することがあった。このため重症度評価を見直し、改訂案を作成した(資料2)。

4) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、平成31年3月現在での登録症例2288例である。その他の焦点てんかんが953人と最も多く(44.1%)、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が261人(12.1%)であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1218人(56.4%)を占めた(資料3-1)。4人において診断の移行が確認された。登録例のうち20人の死亡があった。(嘉田)

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証されている。このRESRを基に新規研究(病理研究、死因研究)が立案され、開始された。(斎藤)。

縦断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例のうち、新規に発症した希少てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者について2年間の経過を前方視的に観察した縦断研究の解析を実施した(資料3-2)。40例のデータが得られ(そのうち27例はウエスト症候群)、発作は半数以上で改善が得られているものの、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。全般的な改善は55%にとどまっていた。ウエスト症候群のみについても結果はほぼ同様であり、ただ知的発達の遅滞がより顕著であった。医療・福祉的対策が望まれる結果であった。(嘉田)

5) 死因研究

てんかん、特に難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因・死亡状況に関するデータを集積することにより、ケアの改善に資する。てんかんの死因に関する横断

調査を行うため新たなレジストリを立ち上げ、2018年3月より登録を開始した。現在11例が登録されている。死因の内訳はSUDEP 5例、病死3例、溺死（入浴中・浴槽内）1例、自殺1例、その他1例であった（資料4）。（神）

6) 病理研究

稀少てんかんの病理に関する中央診断システムを立ち上げ、レジストリを構築した。稀少難治てんかんにおいて外科治療は重要な治療オプションとなっており、てんかん脳病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにすることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。病理レジストリは、疾患レジストリともリンクしており、今後、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政のためにも重要なものとなる。さらに、今後の標本活用や研究使用に提供できる資源が整備される点において貴重である。

倫理審査の承認を得て、2018年11月より運用を開始している。（柿田）

7) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーエディション

ドラベ症候群あるいはPCDH19関連てんかんに疑われる症例での遺伝子解析を行い、診断を確定し、表現型がドラベ症候群もしくはPCDH19関連てんかんと一致するものの遺伝的に多様な症例を明らかにする。また、上記以外の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行い、その遺伝的背景を明らかにする。同時に早発型てんかん性脳症の遺伝的多様性を明らかにする。これらの研究のためのデータベース（遺伝子変異データベース：<https://www.scn1a.net>）を構築し、現在までに1478のバリエーションが登録されている。特にドラベ症候群の正確な診断を可能にし、制度の運用に役立つことが期待され

る。（廣瀬）

8) 他研究班との共同研究

AMED加藤班と連携し、限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究をすすめた。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験（シロリムス単群試験）との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定し、データベースを構築し、2018年9月より登録をはじめている。（加藤、嘉田）

9) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

地域における難病ケアを円滑に行うため、特に結節性硬化症ボード、難病や重複障害児・者の移行期診療のシステムを構築する活動をはじめた。てんかん診療の質の維持・均質化を図り、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医の一助として、てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成し、診療指標・項目の評価時期、頻度を明記した。さらに転医をふまえ、就学・就労、在宅・通所、独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、10歳頃から5～8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。（浜野）

10) てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する実態調査

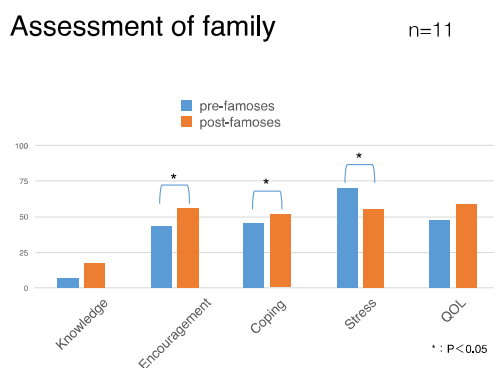
ドラベ症候群とウエスト症候群につき、保育所就園及び保護者就業についての実態調査を患者家族会と協力して行い、206名の有効回答の分析で、保育所の就園は低率、入通園制限は高率であり、その保護者、特に母親の就業率は低率であることが明らかになった。また、緊急薬の対応ができていない事例があった（資料5-2）。

さらに対象を拡げて、東京女子医科大学病院小児科に通院中の全てのてんかんのある患児において、保育所就園と保護者就業に関する予備的調査を実施したところ、85名中54名より回答があり、てんかんのある乳幼児においては、その重症度と関連して、保育所への就園、条件や制限、また、保護者の就業に影響することが示唆された。今後は、全国規模の調査によるさらなる実態の解明、また、より安全で適切な保育のためのガイドラインの策定を考慮する予定である。（伊藤）

11) 疾病学習

疾患について患者・家族がよく理解することは生活の質を高め、また疾患への取り組みを改善する。これまで子どもと親のための体系的な疾患教育プログラムはなかったため、欧州発祥のfamosesを導入した。テキストとトレーナーマニュアルを翻訳・出版し（2018年10月）、トレーナー研修会を行い、実際に子どものプログラムと親のプログラムを実施した。親の評価では子どもの自律への促し、コーピング、ストレスの軽減に有意な効果がみられ（下図）、子どもではてんかんへの知識が増えるとともに行動の改善が目立った。

参加家族の評価（一部） n=11



12) 啓発活動

指定難病制度の普及のため、医療関係者、非医療専門職（教育関係者、社会サービス提供者

等）および患者・家族を含む一般対象の啓発事業を積極的に行った（資料5-3）。

D. 考察

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に検証したところ、いくつかの疾患で診断基準の若干の修正、疾患概要の修正が必要なことがわかった。疾患概要の修正は、登録症例が適切に選択されるためである。今後、さらに診断基準や概要についてアップデートするためのエビデンスを求めて調査研究を行う。

重症度については、てんかんの併存症による影響を適切に評価するため、障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したものを採用した。これにより、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによって支援・介助や介護を要するものの、G40てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が減少すると考えられる。

なお、年齢帯および指定難病名によって難病制度不利用の理由が異なるため、指定難病ごとに今後さらなる検討を行う予定である。

指定難病の多くは小児期に発病するが、成人期以降にも継続して医療が必要となる。このため、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医が必要であり、その一助として、てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成、また、成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、5～8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。患児の自立が望める場合は、

自身のてんかんのエキスパートになれるよう、患児の年代、自立の程度に応じて医師や養育者が役割を変えて行くことが望ましい。

患者教育プログラム famoses はその際に有効なツールとなる。Famoses は子ども（およそ 8-12 歳相当）をバーチャルな船旅に連れて行き、遊びを通しててんかんについて学ぶもので、複数のトレーナーが ~ 10 人の小グループで 7 回のセッションを行い、てんかんと向き合い、てんかんをもちながら主体的・積極的に日常生活や社会生活を送ることをサポートする。成人版の MOSES では、てんかんの知識、QOL とともに病気への適応が有意に改善することが示されており、famoses でも同様の効果が期待される。

ただ、指定難病の多くが小児期に発病することは、その家族にも大きな影響をもたらす。伊藤が行った調査では、てんかんが重度であるほど就園率が低くなり、また、入園に際して一定の条件や制限が多かった。より安全で適切な保育のために一定の指針を定めたガイドラインの策定、障害児専門保育や居宅訪問型保育事業の整備・拡充や、「療保連携型」の保育所の整備、拡充が望まれるとともに、さらに、父母ともに就業について一定の影響を受けており、母親が父親よりも就業への影響を受けやすい状況が明らかとなったことから、発作性疾患であるてんかんは突発的な対応を必要とすることが多いため、保育所通園時間内にてんかん発作を起こしても、その程度に応じて対応できるよう、保育所への啓発活動やガイドラインの策定が望まれる。

なお、上記 famoses には家族コースもあり、てんかんだけではなく、発達の問題、こどもの成長の可能性、てんかんが学校や家庭での生活におよぼす影響についても学ぶ。同じ病気をもつ子どもや親と交流することも有益である。

教育・啓発活動は指定難病制度の定着のため

に必須であり、学会等の関連機関や患者団体と連携して積極的に行った。研究班主催の講演会も大阪で開催した。当研究班オリジナルの冊子（稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017）を活用した。特に、ドラベ症候群についての発作と内科的治療に関するアンケートで発作や併存症の実態、薬物治療の実態調査では、特に成人での過少診断、発作を悪化させる薬剤の使用が少なくないことが判明したため、医師に対する知識の普及も必要である。

上記の指定難病以外に、あらたに指定難病の候補となりうる 8 つの疾患につき、レジストリ症例を積み上げ、また文献を精査しながら、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立して行きたい。

疾患レジストリでは、てんかんにかかわる幅広いスペクトラムで、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録でき、アウト形式を採用したことと相俟って、症例数が順調に伸びている。

2年間の40例の縦断研究では、発作の改善は半数以上であったものの、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められ、自閉症の合併や異常神経所見が多くみられ、1/3が寝たきりであり、全般的な改善度は低かった。このため、積極的な医療・福祉的対策の必要性が再認識された。

てんかんでは突然死を含めた死亡率の高さが大きな問題の一つであり、特に難治てんかんが高い。今年度データベースが稼働した死因研究では登録が順調に行われており、病態解明および予防に向けた研究のためのわが国ではじめての疫学的エビデンスが得られるものと期待される。

同様に、病理の中央診断のデータベースも運

営を開始し、手術例のてんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムが明らかになることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。

また、稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーレーションとして構築された遺伝子変異データベースでは、すでに多くの変異が登録されており、特にドラベ症候群やPCDH19関連てんかんの正確な診断を可能にし、制度の運用に役立つことが期待される。

他の研究班との連携は、領域別基盤研究分野として重要であり、AMED加藤班との医師主導治験(単群試験)の比較参照研究を開始している。さらにAMED寺田班とは、地域難病連携ケアシステムの整備や災害対応につき、今後さらに連携する予定である。

E . 結論

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。診断基準、疾患概要に若干の修正が必要であり、生活に支障する併存症があるにもかかわらず重症度基準からはずれる症例があることから重症度分類を修正した。成人期への診療移行の際にシームレスに指定難病に移行できるよう、情報の周知および地域難病ケアシステムの構築を推進した。また、難病患儿を有することの家族生活への影響も調査した。

指定難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実際に積極的に教育を行っている。

疾患レジストリは疾患分類を拡大・細分化して継続する。死因研究、病理中央診断、遺伝子変異データベースとともに、今後もデータ蓄積が期待される。さらに他研究班との連携研究も行っている。

F . 健康危険情報

報告なし

G . 研究発表

各分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。以下には研究代表者分のみを掲載する。

論文発表

1. Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y. Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities. *Brain Dev.* 2018 Aug;40(7):601-606. pii: S0387-7604(18)30060-3. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.014.
2. Ogiwara I, Miyamoto H, Tatsukawa T, Yamagata T, Nakayama T, Atapour N, Miura E, Mazaki E, Ernst SJ, Cao D, Ohtani H, Itohara S, Yanagawa Y, Montal M, Yuzaki M, Inoue Y, Hensch TK, Noebels JL, Yamakawa K. Nav1.2 haploinsufficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice. *COMMUNICATIONS BIOLOGY* (2018)1:96 DOI: 10.1038/s42003-018-0099-2, 2018.7.19
3. Usui N, Kondo A, Nitta N, Tottori T, Inoue Y. Surgical Resection of Amygdala and Uncus. *Neurologia medico-chirurgica* doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0117
4. Usui K, Terada K, Usui N, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Shinozaki J, Nagamine T, Inoue Y. Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2018 Jul 17;10:86-91. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.07.003. eCollection 2018.
5. Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inou

- e Y. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit.* 2018 Dec;40(6):725-729. doi: 10.1097/FTD.0000000000000556
6. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2018 Jul 31. pii: S0387-7604(18)30345-0. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.014
 7. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (Inoue Y含む). Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep.* 2018 Sep 11;24(11):2838-2856. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.022
 8. Usui N, Akamatsu N, Nakasato N, Ohnishi A, Kaneko S, Hiramatsu H, Saeki K, Miyagishi H, Inoue Y. Long-term tolerability, safety and efficacy of adjunctive perampanel in the T open-label, dose-ascending Study 231 and extension Study 233 in Japanese patients with epilepsy. *Seizure* 2018; 62: 26-32.
 9. Matsudaira T, Terada T, Araki Y, Ikeda H, Obi T, Inoue Y. HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy. *Seizure.* 2018; 63: 14-16. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.005.
 10. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Usui N, Kondo A, Matsuda K, Usui K, Toichi M, Inoue Y. Analyzing Neural Activity and Connectivity Using Intracranial EEG Data with SPM Software. *J Vis Exp.* 2018 Oct 30;(140). doi: 10.3791/58187.
 11. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy. *Seizure.* 2018 Nov 13; 63: 85-90. doi: 10.1016/j.seizure.2018.11.005.
 12. Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, Inoue Y, Ohtsuka Y, Sasagawa M, Terada K, Du X, Muramoto Y, Sano T. Adjunctive levetiracetam in the treatment of Chinese and Japanese adults with generalized tonic-clonic seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open.* 2018 Sep 29;3(4):474-484. doi: 10.1002/epi4.12255. eCollection 2018 Dec. PubMed PMID:30525116; PubMed Central PMCID: PMC6276779.
 13. Kashida Y, Usui N, Matsuda K, Terada K, Baba K, Kondo A, Hirozawa D, Tottori T, Mihara T, Hanaya R, Arita K, Inoue Y. Is additional mesial temporal resection necessary for intractable epilepsy with cavernous malformations in the temporal neocortex? *Epilepsy Behav.* 2019 Jan 16; 92: 145-153. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.024.
 14. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns

- in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure* 2019 Jan 18; 65: 118-123. doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.009.
15. Begemann A, Acuña MA, Zweier M, Vincent M, Steindl K, Bachmann-Gagescu R, Hackenberg A, Abela L, Plecko B, Kroe Il-Seger J, Baumer A, Yamakawa K, Inoue Y, Asadollahi R, Sticht H, U H Zeilhofer and Rauch A. Further corroboration of distinct functional features in SCN2A variants causing intellectual disability or epileptic phenotypes. *Molecular Medicine* 2019 Feb 27;25(1):6 <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0073-6>
16. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019 Feb 1;21(1):48-54. doi: 10.1684/epd.2019.1026.
17. Inoue Y, Kaneko S, Hsieh PF, Meshram C, Lee SA, Aziz ZA, Nabangchang C, Dash A. A post hoc analysis of the long-term safety and efficacy of perampamil in Asian patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2019 Mar;60 Suppl 1:60-67. doi: 10.1111/epi.14645.

総説他

1. 藤岡真生、井上有史。臨床薬学のための病態生理(8) てんかん。医薬ジャーナル 2018; 54(8): 1889-94.
2. 西村亮一、井上有史。産業精神保健に役立つてんかん診療の知識。臨床精神薬理 20

18;21(10);1353-62.

3. 井上有史。高齢発症てんかんの記憶障害～健忘発作をめぐって。Epilepsy 2018; 12(2): 83-87.

書籍

1. Matsudaira T, Inoue Y. Startle-Induced and Other Sensory-Induced Epilepsy. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E eds. *The Causes of Epilepsy*, Cambridge University Press, 2019, pp. 872-77
2. famosesワークブック、トレーナー教本。MOSES企画委員会、ヒューマンプレス、2018

発表・講演等

1. 井上有史。てんかんの診療連携について。第2回信州てんかん診療研究会、松本、2018.4.28
2. Inoue Y. Spikes, normal variants and artifacts. ASEPA EEG and Epilepsy Workshops. Ulaanbaatar, 2018.29-30
3. Inoue Y. Epilepsy surgery management and outcomes. ASEPA EEG and Epilepsy Workshops. Ulaanbaatar, 2018.29-30
4. Inoue Y. Seizures arising from (peri-) language area: from semiology to epileptogenic zone. 3rd International Conference on SEEG and Brain Mapping for Epilepsy. Shanghai, 2018.9.1-2
5. 井上有史。てんかんをめぐる最近の話題。てんかん講演会、鳥取市医師会館、2018.9.21
6. 井上有史。てんかんのある人の社会生活支援と症状コントロール～看護師に期待すること。第49回日本看護学会慢性期看護学術集会、ランチョンセミナー6、2018.9.28、

静岡

7. 井上有史。てんかんの周辺。第7回埼玉医大川越クリニック脳波・てんかん研究会特別講演会。2018.11.22、川越
8. 井上有史。レジストリを用いたてんかん研究。第21回NHO臨床研究企画調整委員会。2018.12.21、名古屋医療センター
9. 井上有史。てんかンをめぐる話題。つばさ静岡、2019.3.26

を企画協力，2018.3.24，大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

その他：市民公開講座「てんかんと難病制度」

資料1 指定難病および候補難病個票修正

資料1-1

136 片側巨脳症の個票再修正分

概要

1. 概要

先天的な脳の形成異常で、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 型に合併することがある。孤発性では、本症の脳の病変切除組織から mTOR シグナル経路の遺伝子、PIK3CA、MTOR、AKT3 のいずれかの変異が見つかっている。ただし、血液細胞からは同じ変異は検出されず、新生モザイク変異であり、また解析した患者の30%にしか検出されていないので、他の原因遺伝子や他の原因の可能性が大きい。家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

3. 症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。てんかんは、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症し、患側と反対側の片側性強直発作、左右差の目立たない全身性強直発作、シリーズ形成性スパズムが多く、極めて頻発する。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくない。てんかん以外の症状では、大頭が胎児期から出生時まで指摘されることが多く、皮膚の異常、顔面脂肪腫、片側肥大は生下時に気がつかれる。精神運動発達遅滞は首がすわる3-4ヵ月まで顕在化しないこともある。半側視野欠損は固視、追視の獲得以前は気がつかれない。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

4. 治療法

てんかんは抗てんかん薬に極めて難治で、ACTH療法も無効であり、早期の外科手術、特に大脳半球離断術をなるべく早期に行うことが望ましい。これにより、孤発性では発作消失率は高く、発達も期待できるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。乳児期後期発症では、抗てんかん薬でてんかん発作を抑制できる場合もある。

5. 予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込めるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。

要件の判定に必要な事項

患者数

250人程度と推測される。

発病の機構

不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)

効果的な治療方法

未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)

長期の療養

必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)

診断基準

あり(研究班作成、日本てんかん学会にて承認済み)

重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1級程度 1～5すべて

2級程度 3～5のみ

3級程度 4～5のみ

情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

担当者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会(齋藤貴志)

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: 早くは新生児期またはその後の頭部CT/MRIにて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見: 脳波では、患側に突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見: 大脳皮質には分子層の陥入、大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、白質には早期髄鞘増生、異所性神経細胞、グリオースなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

< 診断のカテゴリー >

A 症状のいずれかおよび脳波所見 (B3) にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見 (B2) が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

< 重症度分類 > 変更なし

資料 1-2

144 レノックス・ガストー症候群の個票再修正分

概要

1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut syndrome: LGS)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現すること、睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった脳波所見を呈することが特徴で、知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。

2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2* の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。知的障害は、90%以上に合併する。運動失調や睡眠障害を呈することも多い。強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波では10-20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、不規則に出現するミオクローヌスや、ごく短い強直を伴うこともある。持続時間は5-30秒程度が多く、脳波では2-2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数か月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙性麻痺などによる歩行障害を有したり、てんかん発作による転倒の危険もあり、歩行も介助や見守りが必要なことが多い。

4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。

5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減

少しでも、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立は不可能である。抗てんかん薬内服は生涯にわたって必要である。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3,500 人
2. 発病の機構
不明（脳内ネットワークの異常）
3. 効果的な治療方法
未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない）
4. 長期の療養
必要（知的障害を合併し、ほぼ全例で自立困難。）
5. 診断基準
あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。
「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター院長 井上有史

研究分担者 大阪大学小児科助教 青天目信

日本てんかん学会（青天目信）

<診断基準> <診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更はない

<軽症者の割合>

レノックス・ガストー症候群

上記<重症者分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は、0%である。

資料 1-3

145 ウエスト症候群の個票再修正分

概要

1. 概要

欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は1歳以下で、2歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム(Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5~40秒毎)に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、ウエスト症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、ACTH療法やピガバトリンが本症候群治療の主流を成している。てんかん発作の予後として30~40%の症例は、その後にレノックス・ガストー症候群に移行する。

2. 原因

ウエスト症候群の特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない 潜因性と、異常の存在する 症候性に分類されている。後者の中では新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因とされる(2)。最近、原因不明とされてきた一部症例に *ARX*、*STK9/CDKL5*、*SPTAN1*、*STXBP1* などの遺伝子変異が発見されてきている。

3. 症状

1. 発症年齢：好発年齢は生後3~11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

2. てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5~40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より 屈曲型(34%)、 伸展型(25%)、 混合型(42%)、 非対称型(<1%)に分類される。また四肢の動きに注目して 対称型、 非対称型/非同期型、 焦点型、 部分発作と併存型、 微細型、 短時間の脱力先行型、 非臨床型などに分類される場合もある(1)。シリーズ形成中、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

3. 脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

4. 精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

4. 治療法

有効率の観点より第1選択薬はACTH治療であるが、特に結節性硬化症においてはピガバトリンも第1選択薬となる。ACTH治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の

少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また、ケトン食療法も選択肢となる。頭部画像診断で限局性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われる。

5. 予後

発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50～80%の症例が軽快するが、長期予後では約 50%の症例でてんかんが持続する。また 80～90%の症例で精神遅滞を呈し、自閉症の合併も高率である。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
ある程度確立 (ACTH 治療、ピガバトリン)
4. 長期の療養
必要 (成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い)
5. 診断基準
あり (稀少難治性てんかんに関する調査研究 (H24-難治等 (難) -一般-029) 班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編: 稀少てんかんの診療指標)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」
 研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史
 研究分担者 東京女子医科大学 小児科 教授 小国弘量
 東京女子医科大学 小児科 助教 伊藤進
 日本てんかん学会 (伊藤進)

<診断基準> <診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更なし

<軽症者の割合>

上記<重症度分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は10~20%と推測される。

資料 1-4

147 早期ミオクロニー脳症の個票再修正分

概要

1. 概要

生後1ヶ月以内(まれに3ヶ月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分運動発作が現れる。時に全身性ミオクローヌス、まれには後に強直発作、スパズムを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われている。

2. 原因

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型性であるがピリドキシン依存性もある。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA*、*KCNQ2*、*GABRB2*などの遺伝子異常が見つかっている。

3. 症状

ほとんどが生後1か月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus: 眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作を示す。Erratic myoclonusは通常は2-3週~2-3ヶ月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後の3-4ヶ月頃に強直発作や反復するスパズムを示すこともあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月~数年間持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。

4. 治療法

ビタミンB6依存症が原因である場合はビタミンB6が著効するなど、代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もあるが極めてまれである。臭化カリウムで発作が減少する例が少なくない。リドカイン静注で発作の群発を抑制でき、その後カルバマゼピンで発作群発を抑制できた例がある。それ以外では有効な治療方法はなく、通常抗てんかん薬やホルモン治療(ACTHなど)、ケトン食療法は無効である。不規則ミオクローヌスは数週間あるいは数ヶ月後に消失する

が、焦点発作は持続し、治療に抵抗する。

5. 予後

Erratic myoclonus は2-3週～2-3ヶ月で消失するが、部分発作はきわめて難治で、抗てんかん薬でもACTHでも抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数以上は1歳以内に死亡し、生存例でも最重度の精神運動発達遅滞となり、全例寝たきりになる。

要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構

不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、生存例も寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

早期ミオクロニー脳症の診断基準

A 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) が睡眠時・覚醒時ともに見られる
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す

B. 検査所見

1. 血液・生化学・尿検査所見：特異的所見はないが、先天代謝異常症が基礎疾患のことがあるので、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸等の検査を行う。
2. 画像検査所見：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す場合が多いが、わが国では脳形成異常などの脳病変がみられることも少なくない。
3. 生理学的所見：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サプレッション・バーストパターン（SBP）を示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

D. 鑑別診断

SBPを示す新生児期の種々の脳症、先天代謝異常症、大田原症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

<診断のカテゴリー>

生後1ヶ月未満（まれに3ヶ月以内）の児にA 1、2がみられ、B 3が確認されれば診断は確定する。

<重症度分類> 変更なし

<軽症者の割合>

上記<重症度分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は0%である。

資料 1-5

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの個票再修正分

概要

1. 概要

けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に变化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、スパズムやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部MRIには異常はない。遺伝子異常が判明しつつある。

2. 原因

かつては原因不明とされたが、現在では、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかっている。*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN2A*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS*などの遺伝子異常が見つかっており、最も頻度が高いのは*KCNT1*である。

3. 症状

一側の部分運動発作で初発し、半数の例で二次性全般化をきたす。発作焦点部位の移動に

伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に变化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には3/4で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。スパズムやミオクローヌスはみられない。発作は次第に頻度を増し、2-5日間群発して頻発する。ほぼ持続的なくらい頻発する発作は1ヶ月から1歳くらいまで続き、精神運動退行、小頭症、筋緊張低下が顕在化する。その後は、発作は比較的頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。脳波では、初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。徐々に移動する場合と、突然他の部位に跳ぶ場合とがある。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる。

4. 治療法

極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤（ビタミンB6など）は無効であり、ピガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。レベチラセタム、トピラマート、スチリペンツール、ルフィナミド、クロナゼパムが単独または併用で有効であったという報告があるがそれぞれ1-2例とまれで、有効の報告がもっとも多いのは臭化カリウムである。KCNT1遺伝子の異常に対し、KCNT1の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンをを用いたKCNT1の異常に対する標的療法によりけいれんが著減し、発達が改善したという報告が1例あり、以後、半数で有効と報告されている。

5. 予後

発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、発症前は正常発達だが、けいれんは極めて難治で、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、後天性に小頭症と筋緊張低下を示し、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。報告時点で報告例の25%（大部分は1歳未満）は死亡とされているが、わが国の報告や自験例では報告時の死亡例は約10%であり、諸外国よりは少ない。

要件の判定に必要な事項

患者数

165人以下。

発病の機構

不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標

重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法

における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

<診断基準> と <重症度分類> に変更なし

<軽症者の割合>

上記 <重症度分類> を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は 0%である。

資料 1-6

152 PCDH19 関連症候群の個票再修正分

概要

1. 概要

正常または軽度の発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、しばしば発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。男児は通常発症しない。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す)、以降も有熱時や無熱時の頑固な発作群発を繰り返す。発症後はしばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

2. 原因

X 染色体長腕 Xq22.1 に存在する *PCDH19* 遺伝子のヘテロの機能喪失異常。これまでに点変異(部位はエクソン 1 に集中) 遺伝子欠失等が同定されている。変異保因男性は基本的に健常であるが、モザイクで変異を持つ男性は発症する可能性がある。

3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1 回の発作持続時間は短いが生に何度も繰り返し(発作群発) 各群発は日~週単位で持続する。発作型は焦点発作や全身のけいれん性発作(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠神・脱力発作は稀である。発作頻度は患者によってさまざまであるが、多くは幼児期には月~数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後に寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが、しばしば治療抵抗性である。発作群発の抑制にはベンゾジアゼピン系薬剤が有効な可能性がある。成人期にも抗てんかん薬の継続的投与を要することが多く、

認知・精神・行動障害に対して長期療養が必要となる。

5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構

不明(PCDH19遺伝子異常によるが、PCDH19の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。)

効果的な治療方法

未確立(てんかん発作や精神・行動障害等に対する対象療法のみである。)

長期の療養

必要(てんかん発作は思春期以降に減少するが、その後も知的障害・行動異常などが残存する。)

診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり、日本てんかん学会にて承認済み)

重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

情報提供元

「希少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 福岡大学小児科 主任教授 廣瀬伸一

日本てんかん学会(廣瀬伸一)

<診断基準>

確定診断された例(Definite)を対象とする。

PCDH19 関連症候群の診断基準

A. 症状(下記の特徴、特に1～6を満たす場合、本症を疑う)

1. 女兒
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点発作、全身のけいれん性発作(強直・強直間代発作)が主体。
6. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

7. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健常である。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。

2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常（軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。）

3. 生理学的所見：発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C. 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には *SCN1A* 遺伝子異常に伴うドラベ（Dravet）症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D. 遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で機能喪失異常を同定

ただし、男児では異常がモザイクであることを証明する必要あり。

<診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更なし

資料 1-7

157 スタージ・ウェーバー症候群の個票および臨床調査個人票の修正

概要は 22-1 と変更なし

要件の判定に必要な事項

診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会にて承認済み）

情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長 井上 有史

研究分担者 順天堂大学脳神経外科准教授 菅野 秀宣

研究分担者 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」

研究代表者 福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座教授 秋田定伯

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR 部門 病院教授 三村秀文

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 橋本 隆

研究分担者 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

日本てんかん学会（菅野秀宣）、日本小児神経学会、日本皮膚科学会（川上民裕）、日本眼科学会、日本形成外科学会（秋田定伯）

<診断基準> <診断のカテゴリー> <重症度分類> は 22-1 と変更なし

臨床調査個人票に挿入する事項

< 臨床所見（該当する項目に☑を記入する）>

てんかん発作型（複数選択可）

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉 その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術 半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）

顔面の 5%以下 顔面の 5%-30% 顔面の 30%以上

運動麻痺

なし あり

視力・視野障害

なし あり

片頭痛

なし あり

資料2 てんかん関連疾患の難病重症度評価

てんかんを有する難病（てんかん関連疾患）の新たな重症度評価案

重症度評価案

てんかん疾患の場合の重症度（以下のいずれかに該当）

- ・発作症状の2か3に該当し、能力障害評価 1～5 のいずれかを満たす
- ・発作症状の1に該当し、能力障害評価 2～5 のいずれかを満たす
- ・発作は消失しているが、能力障害評価 3～5 のいずれかを満たす

発作症状

- 0 発作は消失している
- 1 イ、口の発作が月に1回未満、または八、二の発作が年に2回未満である（3級程度）
- 2 イ、口の発作が月に1回以上、または八、二の発作が年に2回以上ある（2級程度）
- 3 八、二の発作が月に1回以上ある（1級程度）

てんかん発作のタイプ

- イ.意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ.意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ.意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ.意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

（出典：精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分）

修正能力障害評価（提案）

- 0 全く症候がない
- 1 症候はあっても明らかな障害はない：日常生活および社会生活は普通に出来る
- 2 軽度の障害：日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
- 3 中等度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて介助・支援を必要とする
- 4 中等度から重度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時介助・支援を要する
- 5 重度の障害：身の回りのことはほとんど出来ない

（障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したもの）

資料3 レジストリの進捗状況

資料3-1

稀少てんかんレジストリ（RESR）登録状況

（2018.12.23 現在）

症候群	
早期ミオクロニー脳症	2
大田原症候群	25
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	16
West 症候群（點頭てんかん）	306
Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	93
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	13
ミオクロニー欠神てんかん	3
Lennox-Gastaut 症候群	82
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	37
Landau-Kleffner 症候群	1
進行性ミオクローヌステんかん	31
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	186
Rasmussen 症候群	22
視床下部過誤腫による笑い発作	72
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5
Aicardi 症候群	9
Angelman 症候群	23
Rett 症候群	40
PCDH19 関連症候群	7
環状 20 番染色体症候群	17
その他の焦点てんかん	962
その他の全般てんかん	104
その他の未決定てんかん	56

特発性全般てんかん	56
家族性てんかん症候群	1
自然終息性てんかん	5
反射てんかん症候群	1
ジーボンス症候群	0
新生児てんかん	6
高齢（初発）てんかん	5
合計	2189

原因疾患		
神経皮膚症候群	結節性硬化症	71
	Sturge-Weber 症候群	40
	その他の神経皮膚症候群	11
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	17
	限局性皮質異形成	133
	異所性灰白質	24
	多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・裂脳症	27
	その他の脳奇形	47
ミトコンドリア病	MELAS	2
	MERRF	2
	Leigh 脳症	2
	その他のミトコンドリア病	1
ライソゾーム病	GM2 gangliosidosis	1
	Gaucher 病	3
ペルオキシソーム病		0
アミノ酸代謝異常症	非ケトーシス高グリシン血症	1
	フェニルケトン尿症	1
	その他のアミノ酸血症	2
尿素サイクル異常症		0

有機酸代謝異常症		0
銅代謝異常症	メンケス病	1
脂肪酸代謝異常症	その他の脂肪酸代謝異常症	1
クレアチン代謝異常症		0
糖代謝異常症	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	9
神経伝達物質異常症	SSADH 欠損症	1
ビタミン / 補酵素依存症		0
その他の代謝障害	その他の代謝障害	3
変性疾患	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	1
	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	2
	良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん	5
	その他の変性疾患	5
腫瘍	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	14
	神経節膠腫	11
	海綿状血管腫	23
	視床下部過誤腫	72
	扁桃体腫大	11
	その他の腫瘍	35
脳血管障害	脳動静脈奇形	10
	もやもや病	1
	その他の脳血管障害	38
低酸素性虚血性疾患		68
感染症		74
免疫介在性疾患	抗 NMDAR 抗体脳炎	2
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	5
	その他	31
外傷		31
上記に当てはまらない原因疾患		268
不明		726

原因疾患なし		76
遺伝子異常 (SCN1A)		71
遺伝子異常 (ARX)		2
遺伝子異常 (PCDH19)		6
遺伝子異常 (CDKL)		8
遺伝子異常 (KCNT1)		6
遺伝子異常 (GABAR)		1
遺伝子異常 (KCNQ)		2
遺伝子異常 (STXBP1)		7
遺伝子異常 (上記に該当しない)		76
染色体異常		98
再登録?		3
	合計	2189

	指定難病疾患名 (担当分)	日本の推計患者数	レジストリ登録数	%
135	アイカルディ症候群	100	9	9.0
136	片側巨脳症	245	17	6.9
137	限局性皮質異形成	2,000	133	6.7
138	神経細胞移動異常症	1,000	51	5.1
140	ドラベ症候群	3,000	93	3.1
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	5,000	186	3.7
142	ミオクロニー欠神てんかん	100	3	3.0
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	40	13	32.5
144	レノックス・ガストー症候群	3,500	82	2.3
145	ウエスト症候群	4,000	306	7.7
146	大田原症候群	500	25	5.0
147	早期ミオクロニー脳症	50	2	4.0
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	165	16	9.7
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	100	5	5.0
150	環状 20 番染色体症候群	100	17	17.0
151	ラスムッセン脳炎	72	22	30.6
152	PCDH19 関連症候群	100	7	7.0

154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	500	37	7.4
155	ランドウ・クレフナー症候群	30	1	3.3
157	スタージ・ウェーバー症候群	1,000	40	4.0
309	進行性ミオクロヌステんかん	3,700	31	0.8
	計	25,412	1,096	4.3

レジストリでの観察・評価項目

疾患登録

てんかんの診断と原因

死亡率

横断研究

登録時の患者情報（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）

縦断研究

患者情報の経時的な推移（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）

発症または診断名変更時から2年後の改善度（知的発達障害、発作型、全体の改善度）

資料3-2 縦断研究（RESL）の結果

登録期間：2014年11月11日～2015年11月30日

解析対象：登録時データ45例、1年後データ41例、2年後データ40例

解析結果（解析結果報告書1.0版（2018年9月18日作成）より抜粋）

診断名	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
West 症候群（點頭てんかん）	31	68.89	31	68.89
その他の焦点てんかん	8	17.78	39	86.67
Angelman 症候群	1	2.22	40	88.89
Landau-Kleffner 症候群	1	2.22	41	91.11
その他の未決定てんかん	1	2.22	42	93.33
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	2.22	43	95.56
大田原症候群	1	2.22	44	97.78

診断名	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1	2.22	45	100.00

原因疾患	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
不明	11	24.44	11	24.44
皮質発達異常による奇形	8	17.78	19	42.22
上記に当てはまらない原因疾患	7	15.56	26	57.78
原因疾患なし	5	11.11	31	68.89
神経皮膚症候群	5	11.11	36	80.00
低酸素性虚血性疾患	5	11.11	41	91.11
外傷に帰するてんかん	1	2.22	42	93.33
感染症に帰するてんかん	1	2.22	43	95.56
腫瘍に帰するてんかん	1	2.22	44	97.78
免疫介在性てんかん	1	2.22	45	100.00

主発作型

	登録時	1年目	2年目
スパスム	28	26	23
強直発作	4	5	7
間代発作	2	3	3
欠神発作	1	2	1
複雑部分発作	3	3	6
強直間代発作	1	1	0
非けいれん重積	1	0	0

1年後の状況

1年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計 N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
登録時の主発作頻度	11	34.4	3	9.4	1	3.1	17	53.1	32
日単位													

1年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
週単位	1	50.0	1	50.0	2
月単位	1	50.0	.	.	1	50.0	2
年単位	1	50.0	1	50.0	.	.	2
発作消失	3	100.0	3

1年後の発作経過の全体評価	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	15	36.59	15	36.59
やや改善	11	26.83	26	63.41
不変	11	26.83	37	90.24
悪化	3	7.32	40	97.56
不明	1	2.44	41	100.00

1年後の全般改善度	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	9	21.95	9	21.95
やや改善	14	34.15	23	56.10
不変	15	36.59	38	92.68
悪化	2	4.88	40	97.56
不明	1	2.44	41	100.00

2年後の状況

2年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
登録時の主発作頻度	10	32.3	3	9.7	1	3.2	1	3.2	.	.	16	51.6	31
日単位													
週単位	1	50.0	1	50.0	2
月単位	1	50.0	1	50.0	2
年単位	1	50.0	1	50.0	2

2年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
発作消失	.	.	1	33.3	.	.	1	33.3	.	.	1	33.3	3

2年後の発作経過の全体評価	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	13	32.50	13	32.50
やや改善	8	20.00	21	52.50
不変	15	37.50	36	90.00
悪化	4	10.00	40	100.00

2年後の全般改善度	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	3	7.50	3	7.50
やや改善	19	47.50	22	55.00
不変	14	35.00	36	90.00
悪化	4	10.00	40	100.00

脳波検査と画像検査、治療

脳波にてんかん性異常			
	登録時	1年目	2年目
異常	40	30	28
正常	0	10	12

画像所見			
	登録時	1年目	2年目
異常	26	28	28
正常	14	12	12

	登録時	1年目	2年目
外科治療	4	1	0
食事治療	0	2	2
免疫治療	21	10	5

知的発達

	登録時	1年目	2年目
正常	12	8	8

軽度	7	4	3
中等度	4	10	7
重度	7	8	9
最重度	6	9	12
不明	4	1	1

	2年目-登録時
改善	5
変化なし	15
悪化	19
不明	1

その他の発達・認知障害

	登録時	1年目	2年目
なし			
自閉症 spectrum	1	3	7
ADHD		1*	1*
LD			1*
記憶障害		1	1
失語	1		
その他			2

*併存

神経・精神・身体所見

	登録時	1年目	2年目
なし	15	17	15
麻痺 bedridden	11	16	13
麻痺 座位のみ可	1	4	6
麻痺	5	2	4
摂食障害	2	0	0
失調	1	0	1

その他	5	1	1
-----	---	---	---

社会生活状態

	登録時	1年目	2年目
小児慢性特定疾病	21	25	28
特別児童扶養手当	3	6	9
身障手帳	2	9	10
療育手帳	0	1	8
精神手帳	0	1	0
重度心身助成	0	0	1
その他	1	2	5

ウエスト症候群における解析 (n=27)

病因：外傷 1、結節性硬化症 4、低酸素性虚血性疾患 4、皮質発達異常による奇形 5、その他 4、不明 9

発症年齢は 25 例で 1 歳未満

発作型

	登録時	1年目	2年目
スパズム	26	24	21
強直発作	1	3	6

主発作型の発作頻度と発作経過の全体評価

	登録時	1年目	2年目
日単位	26	9	8
週単位	0	2	4
月単位	0	1	0
年単位	0	0	1
発作消失	1	15	14

	1年目	2年目
著名改善	13	11

やや改善	4	3
不変	9	11
悪化	1	2
不明	1	0

脳波検査と画像検査、治療

脳波にてんかん性異常			
	登録時	1年目	2年目
異常	40	20	19
正常	0	6	7

画像所見			
	登録時	1年目	2年目
異常	19	19	20
正常	8	8	7

	登録時	1年目	2年目
外科治療	2	0	0
食事治療	0	1	1
免疫治療	19	10	5
薬物治療	22	23	23
なし	3	2	4

知的発達

	登録時	1年目	2年目
正常	7	3	2
軽度	5	3	3
中等度	1	8	5
重度	4	5	7
最重度	6	7	9
不明	4	1	1

	2年目-登録時
改善	3
変化なし	8
悪化	15

不明	1
----	---

神経・精神・身体所見

	登録時	1年目	2年目
なし	5	9	9
麻痺 bedridden	10	13	10
麻痺 座位のみ可	1	3	5
麻痺	3	1	2
摂食障害	3	2	1
その他の身体障害	4	1	1
不明	3	0	0
自閉 spectrum 症	1	1	5
睡眠障害	0	1	0

社会生活状態

	登録時	1年目	2年目
小児慢性特定疾病	20	23	25
特別児童扶養手当	1	6	7
身障手帳	0	8	8
療育手帳	0	0	7
精神手帳	0	1	0
その他	1	0	0

全般改善度

	1年目	2年目
著名改善	8	3
やや改善	6	11
不変	12	11
悪化	0	2
不明	1	0

資料4 研究計画書等

てんかんの死因に関する横断調査 研究計画書

てんかんの死因に関する横断調査

実施計画書

研究計画書番号：JRESG-COD

研究代表者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科

神 一敬

Ver.1 2017年10月31日

Ver.1.1 2017年12月6日

Ver.1.2 2017年12月25日

Ver.1.3 2018年1月15日

機密情報に関する注意

本研究計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究実施機関、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、臨床研究審査委員会、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査責任者・担当者、検査実施機関、開発業務受託機関等の研究関係者に対して提供されるものです。本研究計画書は、研究対象者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

1. 研究の目的

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする。SUDEP に至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする。

2. 研究の背景及び意義

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の約27倍であると報告されている¹。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られているが、一方、原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) と呼ばれる。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され²、てんかん患者の死因の10%を上回るとされている。

SUDEPの年間1,000人当たりの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09~2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1~9.3件と報告されているが³、わが国における疫学調査は行われていない。

SUDEP の危険因子として、高い発作頻度、強直間代発作の存在、抗てんかん薬の多剤併用、頻回の薬剤変更、怠薬や急な服薬中断、夜間監視の欠如、長い罹病期間、若年成人、男性などが挙げられているが⁴、わが国での現状は把握されていない。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1. 研究対象患者のうち、3.2. 選択基準をすべて満たし、かつ 3.3. 除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.1. 研究対象患者

2018 年 1 月（倫理委員会承認後）から 2021 年 3 月 31 日までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。

3.2. 選択基準

- (1) てんかんの診断を受けた患者
- (2) 登録時に死亡が確認された患者

3.3. 除外基準

- (1) 代諾者又は法定代理人などより研究協力に対する辞退の申し出がある患者

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

横断研究

4.2. 研究・調査項目

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得する。いずれの項目も研究対象者の生前時、通常診療の中で確認されることが多い項目であるが、*で示した項目は、必ずしも聴取されていない可能性があり、その場合は、研究対象者の死後に、遺族、同居人などに電話連絡し、追加情報を聴取する。

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢*、死亡の季節
- ・背景情報：

死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作（二次性全般化発作を含む）の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間*、服用抗てんかん薬数*、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無*、ベッドパートナーの有無*、剖検の有無、入浴頻度*、入浴中の同伴者有無*

4.3 二重登録への対応

同一患者が複数回登録される状態（二重登録）を避けるため、施設患者番号、イニシャル、性別、

生年月日、住所市区町村郡の JIS コードを利用する。二重登録の可能性が疑われた場合、施設担当医師に確認の上、重複患者でない場合のみ登録が可能となる。

5. 評価項目

死因、突然死（SUDEP）死亡時の状況、剖検の有無およびその種類

6. 統計的事項

6.1. 目標症例数

165 例

設定根拠：

研究期間内に登録される症例数とする。参加予定 33 施設において 1 施設あたり約 5 例登録される見積もりで、165 例の登録が予想される。

6.2. 統計解析の方法

死因別の頻度集計を行う。

死因別に患者背景、死亡時の状況について要約統計量または頻度集計を行う。

7. スケジュールあるいは研究期間

2018 年 1 月（倫理委員会承認後）～西暦 2021 年 3 月 31 日

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究は観察研究であり、本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。なお、本研究の調査項目の一部（突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、同居人の有無、ベッドパートナーの有無）については、研究対象者の生前時に聴取出来ていない場合、死後に遺族や代諾者より聴取することで情報収集するため、質問に伴う心理的負担が発生する可能性が有る。なお、当該リスクに関しては、十分な説明を行い自由意思による同意を得て調査を実施することで遺族・代諾者への心理的負担のリスクを最小限に抑える。

8.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来のてんかんを罹患し、死亡された方の死亡の特性を把握し、その死因に関連する予後調査により、突然死発症リスクの低減に繋がる有益な知見が得られる可能性がある。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

9.2. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

- ・ 研究対象者の遺族、同居人から拒否の申し出があった場合
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ 登録後不適格症例であることが判明した場合
- ・ その他の理由により、研究責任者、研究分担者が試験を中止することが適当と判断した場合

9.3. 研究の中止、中断

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

9.4. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、横断研究で情報を収集する。目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。

11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であり、また死亡例を対象としているため、研究対象者から文書または口頭による同意が得られない。突然死（SUDEP）の状況等について研究対象者の遺族、同居人などより情報を収集するため、遺族、同居人などからの辞退の申し出に対応出来るよう計画した。研究に関する情報を公開（希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）、及び東北大学大学院医学系研究科・医学部のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障する。なお、遺族、同居人などより新たな情報を得る必要がある場合は、情報公開文書を使用して口頭で説明し、同意を得た旨を診療記録に残してから調査を行うこととする。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- 2) 利用する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

- 5) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- 6) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法

12. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。特定の個人を直ちに判別できる情報(氏名、住所、診療録番号等)は利用せず、研究対象者に符号もしくは番号を付与し、対応表を作成する。対応表は研究責任者が適切に保管し、自施設外に個人を直ちに判別できる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を直ちに判別できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書(申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を適切に保管する。

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少てんかんに関する調査研究(H29-難治等(難)-一般-010) 代表:井上 有史(国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)」班(井上班)が主体となって行う。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究においても同じ電子データ収集システム(electronic data capture, EDC), "Ptosh"を用いて、電子的症例報告書(electronic case report form, eCRF)を構築した。eCRFを介して入手した被験者臨床情報等に関しては、研究実施中は研究代表者の指示の下、データセンターにて管理し、研究終了後は研究代表者にて、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理される。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管される。

14. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて研究機関の長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了(中止)した場合
- 4) 研究の進捗状況(年に1回)

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究へ参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後 2 年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは希少てんかんに関する調査研究班に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究班の代表者施設（井上有史班長）の事前承諾が必要である。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」の研究資金で実施する。また、本研究の研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、「20.3. 研究参加予定施設 研究責任者」に記した各施設の研究責任者とし、各施設の研究責任者は研究代表者に必要に応じて問合せし対応する。以下に示す研究代表者の連絡先を情報公開文書に記載する。

研究代表者およびその連絡先は以下の通りである。

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

20. 研究の実施体制

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」班（井上班）が主体となっていく。井上班は全国 30 施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで 3 研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリング

も同センターが担当する。

20.1. 研究代表者

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

20.2. データ管理

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部

データ管理室

齋藤 明子

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

20.3. 研究参加予定施設 研究責任者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二

東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子（林 雅晴）
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子
川崎医院	川崎 淳
小出内科神経科	小出泰道
むさしの国分寺クリニック	加藤昌明
新宿神経クリニック	渡辺雅子
てんかん病院ベーター	大槻泰介

21. 参考資料・文献リスト

1. Holst, A. G. et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia* 54, 1613-1620 (2013).
2. Nashef, L., So, E. L., Ryvlin, P. & Tomson, T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 53, 227-233 (2012).
3. Bermeo-Ovalle, A. C., Kennedy, J. D. & Schuele, S. U. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J. Clin. Neurophysiol.* 32, 21-29 (2015).
4. Hesdorffer, D. C. et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 52, 1150-1159 (2011).

西暦 2018 年 1 月 15 日 第 1.3 版

てんかんの死因に関する横断調査

（臨床研究に関する公開情報）

当院では、下記の臨床研究を実施しております。

臨床研究のうち、患者さんへの侵襲や介入がなく診療情報等の情報のみを用いるような研究については、国が定めた人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（第 5 章 第 12）に基づき「対象となる患者さんのお一人ずつから直接同意を得る必要はありません」が、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を公開し、さらに拒否の機会を保障することが必要とされております。このような手法を「オプトアウト」といいます。このオプトアウトを用いて下記の臨床研究を実施しております。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の「問い合わせ先」までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書

及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、カルテ情報が当該研究に用いられることについてご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の「問い合わせ先」までお申出ください。

[研究課題名] てんかんの死因に関する横断調査

[研究責任者] 東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科 神 一敬

[研究の背景]

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の方より高い(27倍)ことが知られています。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られていますが、一方で原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) と呼ばれています。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され、てんかん患者の死因の10%を上回るとされています。年間1,000人のてんかん患者に対するSUDEPの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09~2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1~9.3件と報告されていますが、わが国における疫学調査は行われていません。SUDEPの危険因子として、高い発作頻度、強直間代発作の存在、抗てんかん薬の多剤併用、頻回の薬剤変更、怠薬や急な服薬中断、夜間監視の欠如、長い罹病期間、若年成人、男性などが挙げられています。わが国での現状は把握されていません。

[研究の目的]

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、SUDEPの発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

[研究の方法]

対象となる患者さん

てんかんの患者さんで、2018年1月(倫理委員会承認後)から2021年3月31日までの間に死亡が確認された方

研究期間:2018年1月(倫理委員会承認後)から2021年3月31日

利用するカルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報(死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無)

情報の管理

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、本研究の目的に限り、共同研究機関内で利用されることがあります。

研究代表者（研究の全体の責任者）:

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科 神 一敬

参加予定医療機関・責任者:

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子（林 雅晴）

昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子
川崎医院	川崎 淳
小出内科神経科	小出泰道
むさしの国分寺クリニック	加藤昌明
新宿神経クリニック	渡辺雅子
てんかん病院ベーター	大槻泰介

[個人情報取扱]

研究に利用する情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたのお名前を結びつける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である研究代表者が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

この研究の関することについて、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医におたずねください。

[問い合わせ先]

研究代表者：神 一敬
 東北大学大学院 てんかん学分野
 東北大学病院 てんかん科
 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
 Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346
 E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

「情報公開文書」

医学部 HP 掲載用

受付番号：

課題名：てんかんの死因に関する横断調査

1．研究の対象

てんかんの患者さんで当院に通院中または入院中、2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月までの間に死亡が確認された方

2．研究期間

2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月

3．研究目的

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy（SUDEP、原因不明の突然死）の発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

4．研究方法

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得します。また、遺族、同居人などに電話連絡し、下記の追加情報を聴取します。

これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行います。

また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行います。

5．研究に用いる試料・情報の種類

カルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

6．外部への試料・情報の提供

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

7．研究組織

東北大学病院てんかん科

神 一敬

静岡てんかん・神経医療センター

井上有史

東京女子医科大学病院

小国弘量

福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子（林 雅晴）
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子
川崎医院	川崎 淳
小出内科神経科	小出泰道
むさしの国分寺クリニック	加藤昌明
新宿神経クリニック	渡辺雅子
てんかん病院ベーター	大槻泰介

8．お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

研究代表者：神 一敬
東北大学大学院 てんかん学分野
東北大学病院 てんかん科

個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8 . お問い合わせ先」

注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。(手数料が必要です。)

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。(手数料が必要です。)

【東北大学情報公開室】<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

法令に違反することとなる場合

死因調査票

- ・ 死因：てんかん以外による病死 てんかん発作(てんかん重積を含む)に伴う外傷死・転落死 自殺 てんかん重積 溺死 上記以外の突然死(SUDEP)
死に直接関係した死因を選択して下さい。
てんかん重積であっても外傷死・転落死の場合は 死因はてんかん重積とせず外傷死・転落死とする
- ・ 死亡時の状況：おそらく睡眠中 食事中 歩行中・活動中 入浴中(浴槽内) 入浴中(洗い場) シャワー浴中 その他 不明
- ・ 死亡場所：自宅 病院・施設その他 不明
- ・ 発症年齢
- ・ 死亡時年齢
- ・ 性別：男性 女性
- ・ てんかん分類：特発性局在関連 症候性局在関連 特発性全般 症候性全般 不明
- ・ 発達遅滞：あり なし 不明
- ・ 主な発作型・強直間代発作(二次性全般化発作を含む) CPS/Absence SPS Myoclonic Tonic/Atonic/Astatic Spasm Others
- ・ 全発作頻度：日に1回以上 週に1~6回 月に1~3回 年に1~11回 年に1回未満 不明
- ・ 強直間代発作(二次性全般化発作を含む)の頻度：日に1回以上 週に1~6日 月に1~3回 年に1~11回 年に1回未満 なし 不明
- ・ てんかん重積の既往：あり なし 不明
- ・ 最終発作からの期間：1日未満 1日~1週間 1週間~1ヶ月 1ヶ月~1年 1年以上 不明
- ・ 抗てんかん薬服用数： 何種類服用していたかをご入力ください。
- ・ 抗精神病薬：あり なし 不明
- ・ ベンゾジアゼピン系薬剤：あり なし 不明
- ・ 同居人：あり なし 不明
- ・ ベッドパートナー：あり なし 不明
- ・ 剖検：あり なし
- ・ 剖検の種類：病理解剖 司法解剖 行政解剖
- ・ 死亡時の姿勢：仰臥位 腹臥位 側臥位 座位 立位 倒立位
- ・ 入浴頻度：毎日 週4~6日 週1~3日 月3日未満 不明
- ・ 入浴中の同伴者：あり なし 不明
- ・ 死亡時の季節：3月-5月 6月-8月 9月-11月 12月-2月

研究経過：現在までの死亡例

死亡時年齢(歳)	性別	発症年齢(歳)	てんかんの分類	死因	死亡時の状況	死亡場所	主な発作型	全発作頻度	GTCS頻度	重積の既往	最終発作からの期間	AED数
23	男	16	特発性	上記以外の	その他	自宅	GTCS	年に1	年に	なし	1週間~1	2

	性		全般	突 然 死 (SUDEP)				~11回	1~11 回		ヶ月	
24	男 性	0	Dravet	上記以外の 突 然 死 (SUDEP)	おそらく 睡眠中	自宅	CPS/Ab sence	週に1 ~6回	年 に 1 回 未満	あり	1日~1週 間	5
48	女 性	26	症候性 局在関 連	上記以外の 突 然 死 (SUDEP)	歩行中・ 活動中	自宅	GTCS	年 に 1 回未満	年 に 1 回 未満	なし	1年以上	4
56	男 性	50	MSNPE	上記以外の 突 然 死 (SUDEP)	おそらく 睡眠中	病院・ 施設	Myoclo nic	日 に 1 回以上	なし	なし	1日未満	3
63	男 性	40	症候性 局在関 連	上記以外の 突 然 死 (SUDEP)	おそらく 睡眠中	自宅	CPS/Ab sence	週に1 ~6回	年 に 1 回 未満	なし	1週間~1 ヶ月	3
44	男 性	0	症候性 全般	てんかん以 外による病 死	不明	病院・ 施設	GTCS	年 に 1 回 ~11回	年 に 1~11 回	不明	不明	4
54	女 性	0	症候性 局在関 連	てんかん以 外による病 死	その他	病院・ 施設	GTCS	年 に 1 回未満	年 に 1 回 未満	あり	1年以上	2
67	女 性	12	症候性 全般	てんかん以 外による病 死	不明	病院・ 施設	Tonic/ Atonic /Astatic	日 に 1 回以上	なし	あり	1日未満	3
37	女 性	35	症候性 局在関 連	溺死	入 浴 中 (浴 槽 内)	自宅	CPS/Ab sence	年 に 1 回 ~11回	年 に 1 回 未満	なし	1日未満	1
49	男 性	11	症候性 局在関 連	自殺	歩行中・ 活動中	自宅	SPS	年 に 1 回 ~11回	年 に 1 回 未満	なし	1ヶ月~1 年	2
55	男 性	8	症候性 局在関 連	不明	歩行中・ 活動中	そ の 他	SPS	月 に 1 回 ~3回	なし	なし	不明	4

資料5 その他の研究等

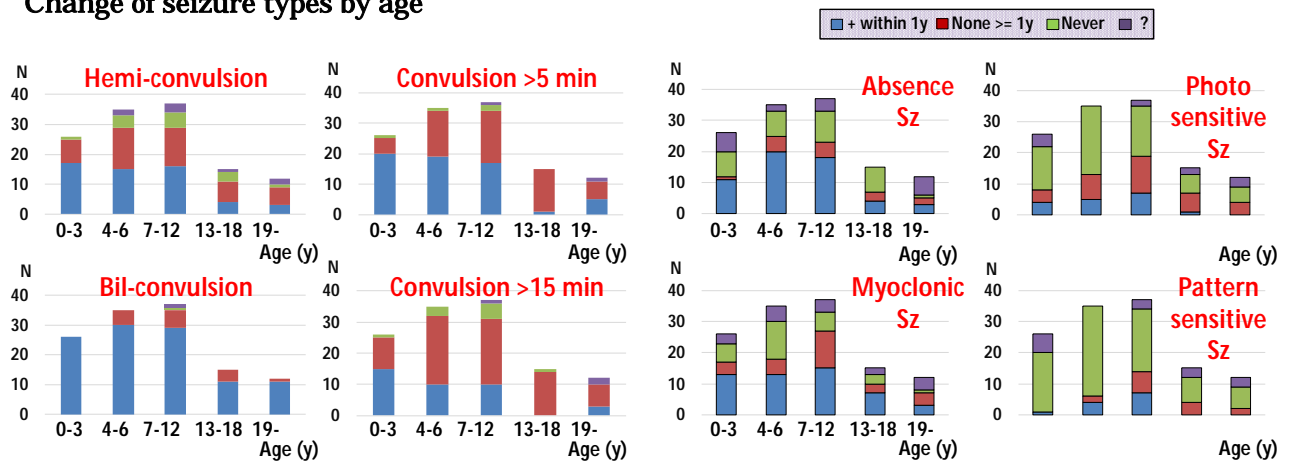
資料5-1

ドラベ症候群の発作と内科的治療に関するアンケート調査

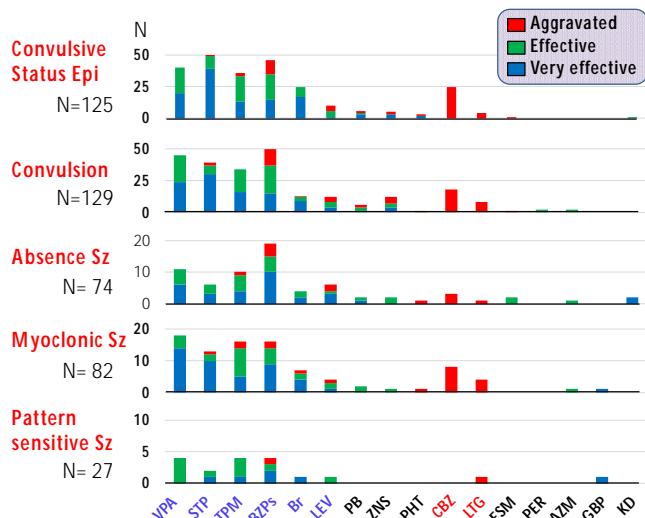
ドラベ症候群患者 190 人のうち 130 人から有効回答を得た。

- ・ 回答の多くは 20 歳以下であり、成人におけるドラベ症候群診断が十分になされていない可能性が示唆された。
- ・ けいれん重積は 4 歳以上で減少し、13 歳以上では稀であった。欠神発作と光・模様誘発発作も 13 歳以上で減少した。
- ・ 知的障害は 4 歳未満ではないかあっても軽度で、13 歳以上で重度になった。
- ・ 約半数において自閉傾向があると感じられていた。
- ・ 急性の脳炎・脳症は 4 歳未満は稀で、4-12 歳が多かった。
- ・ けいれん性発作、欠神、ミオクロニー発作に最も有効で最もよく使われた薬は VPA, STP, TPM であった。
- ・ ベンゾジアゼピン系も多くの患者で有効であったが、10-20%で発作増悪が見られた。
- ・ 模様誘発発作は最も難治で、ベンゾ系の有効例が多少いるにとどまった。
- ・ CBZ と LTG は使用されたほぼすべての発作型で悪化が見られた。今なお CBZ が本疾患の病初期に最もよく使われる薬の一つであった。
- ・

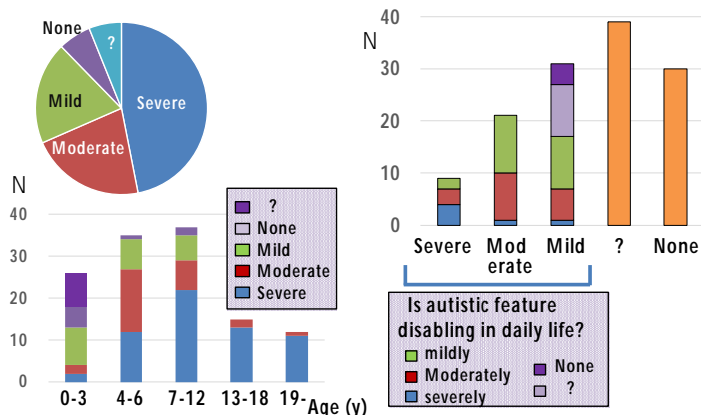
Change of seizure types by age



Efficacy of AEDs for each seizure type



Intellectual disability (ID)



資料 5-2

乳児期発症難治てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査

患者家族会による実態調査。ドラベ症候群患者 120 名及びウエスト症候群患者 244 名中、それぞれ 70 名(58.3%)及び 136 名(55.7%)がアンケートに回答。調査時点の発作消失(1年以上)は 52 名(25%)、精神運動発達遅延は 91%でみられ、30%は発達障害を合併していた。12%は医療的ケアを必要としていた。

- ・ ドラベ症候群患児、ウエスト症候群患児、全国保育園児の 3 者の保育所就園率を比較すると、5 歳以下児では 25.0%、36.8%、42.4%、うち、3 歳未満児は 18.2%、23.7%、35.1%と低率である。

- ・ てんかんを理由として、通園児の約 2-4 割で入園拒否、約 1-2 割で退園、また、非通園児でも入園拒否や入園非希望を認め、それらは、発達遅滞あるいは発達障害を理由としたものよりいずれも高率であった。
- ・ 医療的ケアがある患者においては、現状では保育所への入園が極めて困難である実態を認めた。
- ・ 保育所への入通園の条件や制限については、ドラベ症候群及びウエスト症候群の両患者に認めるものの、前者では約 7 割、後者では約 2 割と大きな違いを認め、前者では通園時間制限、園内・園外活動制限、保護者同伴・待機、送迎バス利用不可がいずれも高率であった。その要因として、てんかん発作の頻度や程度が影響している可能性が示唆された。ドラベ症候群の患者においては、環境、運動、感染症等による体温上昇により、てんかん発作が高率に誘発されるため、環境温、運動量等に配慮が必要な園内・園外活動が制限されるのみならず、集団生活による感染症の反復も問題となる。
- ・ 保育所における抗てんかん薬への対応については、ドラベ症候群及びウエスト症候群の両患者において、定時内服の対応不可を 1-2 割、発作時坐剤頓用の対応不可を約 2-4 割に認めた。
- ・ 保育所への通園経験のない患者においては、ドラベ症候群及びウエスト症候群の両患者の約 6-8 割が通園を希望しておらず、その理由として、てんかん、発達遅滞、発達障害、医療的ケアの他、約 7-8 割が療育施設通園を挙げている。多くの患者で保育所か療育施設かの二者択一を迫られている現状が示唆される。
- ・ ドラベ症候群とウエスト症候群の両患者の保護者では、母親において、約 7-9 割で就業への影響があり、就業率は約 5 割から約 2-3 割への低下、常勤率も約 3-4 割から 1 割未満への低下を認め、いずれも低率となっていた。
- ・ 今後は、乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての全国規模の実態調査を行う予定である。

(てんかん研究 2018;36:42-51)

資料 5-3

啓発事業など

小児神経セミナー

若手の小児科医，小児神経科医を対象とした小児神経セミナー（分担研究者 齋藤貴志）

日時：2018 年 7 月 19 日-21 日

場所：国立精神・神経医療研究センター 教育研修棟 ユニバーサルホール 1

小児科医 30 名が出席した。

てんかん外科治療と診療連携に関する医師向けセミナー

てんかん診療ガイドライン 2018 を考える会 in 札幌

講演「ガイドライン～脳神経外科医の立場から」（分担研究者 川合謙介）

日時：2018.11.3

場所：京王プラザホテル札幌 2 階エミネンス

第4回薬師寺てんかんセミナー

講演「ガイドライン～脳神経外科医の立場から」(分担研究者 川合謙介)

日時：2018.4.17

場所：自治医科大学地域医療情報研究センター第2第3会議室

第3回 Neurology Conference in Oyama

講演「てんかん診療における地域連携の重要性と自治医大てんかんセンターの現状」(分担研究者 川合謙介)

日時：2018.5.9

場所：小山グランドホテル相生

滑脳症親の会定例会(第14回)における講演会・相談会

「脳形成異常の基礎と臨床：分子標的治療と新たな原因同定」(分担研究者 加藤光広)

日時：平成30年6月2日

場所：千葉県幕張市

全国各地から34家族、総勢105人が出席した。

医師・教育関係者向けの教育事業

てんかん学研修セミナー(医師対象)

「てんかんの薬物療法」「てんかん食(ケトン食)」(分担研究者 今井克美)

日時：平成31年2月1日～2日

場所 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂(3階)

教育関係者対象講演

「重い障害のある子のQOLを高めるために～てんかんについて」(分担研究者 今井克美)

日時：2019年1月16日

場所：静岡県立富士特別支援学校会議室

てんかん講演会・セミナー

講演会「てんかんをめぐる最近の話題」(研究代表者 井上有史)

日時：2018.9.21

場所：鳥取市医師会館

てんかん専門職セミナー(専門職対象)

諸種講義(研究代表者施設スタッフ)(分担研究者 今井克美)

日時：平成31年2月14日および平成30年8月3日

場所 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂(3階)

てんかん学研修セミナー(医師対象)

諸種講義(研究代表者施設スタッフ)(分担研究者 今井克美)

日時：平成 31 年 2 月 1 日～2 日および平成 30 年 9 月 7 日～8 日
場所 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂（3 階）

てんかん学研修セミナー（成人科医師対象）
諸種講義（研究代表者施設スタッフ）（分担研究者 今井克美）
日時：平成 30 年 9 月 7 日（金）～8 日（土）
場所：国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂（3 階）

患者・家族向けの一般公開講座
2018 年度てんかん講座
「子どものてんかん」（分担研究者 伊藤進）
日時：平成 30 年 6 月 24 日
場所：福祉財団ビル（大塚、東京）

2018 年度てんかん講座
「てんかんと食事療法（ケトン食療法）」（分担研究者 伊藤進）
日時：平成 30 年 7 月 22 日
場所：福祉財団ビル（大塚、東京）

総合相談会
「子どものてんかん」（分担研究者 伊藤進）
日時：平成 30 年 10 月 20 日
場所：TMG あさか医療センター（朝霞、埼玉）

第 2 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー（分担研究者 伊藤進）
日時：平成 31 年 2 月 9 日
場所：東京女子医科大学（新宿、東京）

赤ちゃんのてんかんファミリーサポートセミナー
「乳幼児てんかんの診断、治療と日常生活 遺伝子検査から保育所通園まで」（分担研究者 伊藤進）
日時：平成 31 年 3 月 2 日
場所：福祉財団ビル（大塚、東京）

患者・家族会での講演および市民公開講座
第 5 回 glut1 異常症患者会 交流会
講演「GLUT1 異常症・GLUT1 欠損症の 特徴について」（分担研究者 青天目信）
日時：2018 年 7 月 28 日（土）
場所：大阪大学医学部附属病院 14 階会議室

レット症候群とMECP2重複症候群 第5回医学的基礎勉強会

「レット症候群・MECP2重複症候群の診療 てんかんと運動異常、他」（分担研究者 青天目信）

日時：2018.8.26

場所：大阪

第4回先天性GPI欠損症患者会

「先天性GPI欠損症(IGD)に対する大阪大学小児科の取り組み これまでとこれから」（分担研究者 青天目信）

日時：2018.12.08

場所：大阪大学医学部附属病院 14階会議室

てんかん医療に関する啓発

てんかん県民公開講座「脳と心の病気～気を失うことがあった、奇妙な行動をした、それは何？～」(分担研究者 小林勝弘)

日時：2018.6.30

場所：岡山コンベンションセンター2F レセプションホール

専門職、患者・家族への啓発

学校・職場・社会で「てんかん」への理解を深めるシンポジウム

- ・ てんかんについて(東京医科歯科大学医学部附属病院 前原健寿先生)
- ・ こどものてんかん(分担研究者 埼玉県立小児医療センター 浜野晋一郎)
- ・ 大人のてんかん(東海大学医学部附属病院 山野光彦先生)
- ・ 女性のてんかん(東京医科歯科大学医学部附属病院 原恵子先生)
- ・ てんかんの治療～外科治療を中心に(東京医科歯科大学附属病院 稲次基希先生)
- ・ てんかんのメンタルケア(東京大学医学部附属病院 谷口豪先生)
- ・ てんかんの新しい治療法(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科学 宮島美穂先生)
- ・ てんかん Q&A

対象：一般市民

参加者：209名

日時：平成30年7月14日(土)13:30～15:30

場所：東京医科歯科大学 M&D タワー2階 鈴木章夫記念講堂

アンケート調査結果（参加者 209 名中 185 名，89%が回答）

満足度	大いに満足	やや満足	普通	あまり満足して いない	満足していない	未回答
	62 名 (34%)	86 名 (48%)	21 名 (12%)	4 名 (2%)	2 名 (1%)	5 名 (3%)
わかりやす さ	とてもわかりや すかった	まあわかりやす かった	普通	ややわかりにく かった	わかりにくかつ た	未回答
	66 名 (37%)	80 名 (44%)	20 名 (11%)	9 名 (5%)	4 名 (2%)	1 名 (1%)

埼玉県立小児医療センター神経科てんかん教室

「第 28 回てんかん教室」（分担研究者 浜野晋一郎）

- ・ てんかんとおくすり（埼玉県立小児医療センター 代田惇朗先生）
- ・ てんかんと付き合いながら成長していけるように！～年齢にあわせておくすりの管理～（埼玉県立小児医療センター 矢澤早苗先生）

対象：てんかん患児，ならびにその家族，てんかん患児の保育・教育者

日時：平成 30 年 11 月 17 日（土）10:00～12:00

場所：埼玉県立小児医療センター 6 階講堂

対象：てんかん患者・家族，養育者，一般

参加者 59 名（てんかん患児本人・家族 36 名，その他 23 名）

アンケート調査結果

参加回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	不明
	36	7	5	1	1
講義の 満足度	とても満足	満足	普通	満足できない	まったく満足でき ない
	19	21	9	1	0
講義の 理解度	十分に理解できた	理解できた	普通	あまり理解できな かった	全く理解できな かった
	22	25	3	0	0

埼玉県立小児医療センターTSC（結節性硬化症）ボード

- ・ 結節性硬化症診療ガイドライン in SCMC 試案の検討（試案提示，埼玉県立小児医療センター 遺伝科 大場大樹先生；司会 分担研究者 埼玉県立小児医療センター神経科 浜野晋一郎）

対象：埼玉県立小児医療センター内の結節性硬化症診療に関わる医師，地域連携センター職員

参加者：合計 18 名

日時：平成 30 年 5 月 23 日（水）16:30～17:30

場所：埼玉県立小児医療センター6 階ミーティングルーム

埼玉 TSC 医療連携セミナー ～結節性硬化症診療連携に向けて～

- ・ 小児病院における結節性硬化症診療の課題と成人期診療移行を見据えた TSC ボード構想（分担研究者 埼玉県立小児医療センター 浜野晋一郎）

- ・ 獨協医大埼玉医療センターにおける TSC ボード開設：泌尿器科の立場より（獨協医大埼玉医療センター 泌尿器科 宋 成浩先生）
- ・ 結節性硬化症の治療戦略 -診療連携の実際-（聖隷浜松病院小児神経科 岡西 徹先生）

対象：結節性硬化症診療に関わる医師（大学病院，総合病院等の勤務医，開業医）

参加者：27 名

日時：平成 30 年 6 月 22 日（水）19:00～20:30

場所：大宮パレスホテル 4 階会議室

第 52 回日本てんかん学会学術集会，マラソンレクチャー 7

『トランジションと成人期の QOL を考えたてんかん診療』

（分担研究者 埼玉県立小児医療センター神経科 浜野晋一郎）

対象：てんかん診療に関わる小児科，精神科，神経内科，脳神経外科の開業医，勤務医，研究者

参加者：およそ 200 名以上

日時：平成 30 年 10 月 26 日（木）14:00～15:00

場所：パシフィコ横浜会議センター 第 4 会場 304 室

小児科疾患の QOL を考える会～てんかんのトランジションを考える～

- ・ さいたま市立病院におけるトランジションの課題（さいたま市立病院 小児科 下山田素子先生）
- ・ 小児期発症てんかんとてんかんにおけるトランジションの現状と課題（さいたま市民医療センター 小児科 野田あみず先生）
- ・ トランジションを受け入れる側からのお願いしたい MUST～てんかん診療ガイドライン 2018 を踏まえて～（おちあい脳クリニック 落合卓先生(脳神経外科医)）
- ・ てんかん・重心のトランジション～当センターの現状～（自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科 崎山快夫先生）
- ・ 総合討論（司会；埼玉県立小児医療センター神経科 浜野晋一郎）

対象：小児科，精神科，神経内科，脳神経外科の開業医，勤務医

参加者：20 名

日時：平成 30 年 11 月 15 日（木）19:30～21:00

場所：大宮ソニックシティ 905 会議室

患者家族会での啓発

ウエスト症候群患者家族会

「ウエスト症候群：予後を考える」（分担研究者 高橋幸利）

日時：2018 年 5 月 27 日

場所：東京

講演に参加した 43 家族 113 人を対象に、疾病に対する理解やかかえる問題などの状況を、自己記載によるアンケートで調査を行った。医療関係者 1 名を含む 39 名がアンケート調査に協力、母親 26 名（66.7%）、父親 12 名（30.8%）が回答した。参加者が関係する患者は 1-3 歳が 60.0%を占め、発病後数年未満の若い患者の家族が主体となっていた。

- ・ 専門医などから West 症候群の診断を告げられた時、疾患を理解するために インターネット情報を利用する人が 91.9%と多く、次に診断を告げた医師に質問する人が 89.2%であった

が、診断医に質問できない人が10.8%存在した。家庭医を頼る家族は極めて少ない。

- ・ 診断を告げられた時には、患者家族は発達予後（92.1%）、発作予後（89.5%）を心配する人が多かった。
- ・ 発病後数年経過した最近では、患者家族は発達予後（89.5%）、就労（86.8%）を心配する人が多かった。
- ・ 医療費助成では、こども医療や小慢を使っている人が多く、システムを知らない患者家族はなく、十分浸透している。
- ・ 講演は、てんかん発作予後の多様性、発達予後の多様性、治療法の多様性、治療エビデンスの乏しい現実を理解するのに有用であった。

以上より、稀少てんかんは難病となることが多く、診断時には不安を抱えてインターネット情報などにアクセスする患者家族が多く、難病情報センターなどの信頼できるHPへの誘導が必要であり、診断する専門医からの説明の中でHPの存在などを周知してもらおうのが望ましいことがわかった。

スタージウェーバー家族会総会の開催

第4回スタージウェーバー家族の会総会における講演

「皮膚血管腫病態について」（分担研究者 川上民裕）

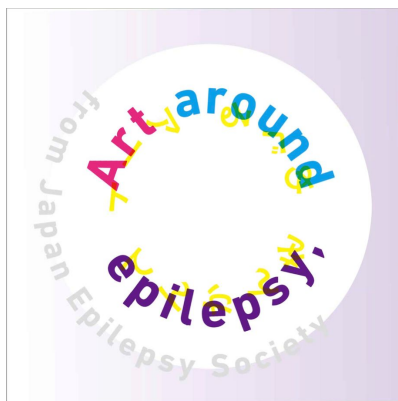
日時：2018.3.25

場所：順天堂大学医学部 10号館

大人22名・中小子供17名が参加

てんかんのある人のアートの記録

京都大学・静岡てんかん神経医療センター（分担研究者 池田昭夫）



産学連携教育セミナー

近畿成人てんかんセミナー

「てんかんの病歴聴取」（分担研究者 池田昭夫）他

日時：2018.10.6

場所：KDX 新大阪ビル TKP ガーデンシティ新大阪 6F

てんかんセンター会議

第7回 愛知医科大学てんかんセンター会議

・症例報告(傍シルビウス裂症候群に伴うてんかん、ECSWSの診療経過、自閉症を伴う成人移行期てんかんの成人科移行)(分担研究者 奥村彰久)

日時:2018年5月7日 18時

場所:愛知医科大学小児科カンファランス室

患者・保護者・医療従事者向けの講演会

Epilepsy Forum in Kumamoto

「難治性てんかんの診療連携」(分担研究者 白石秀明)

日時:2018.5.17

場所:ANAクラウンプラザホテル熊本ニユスカイ 6F

備後てんかんを考える会

「小児てんかんの診療と医療連携」(分担研究者 白石秀明)

日時:2018.8.31

場所:福山労働会館みやび 2F

第41回てんかん基礎講座

「てんかんとはどういう病気か」(分担研究者 白石秀明)

日時:2018.7.24、8.9

場所:大阪商工会議所、ベルサール汐留

第27回 NPO 北海道思春期支援ネットワーク・秋期セミナー

「てんかんという病気の理解・診断・治療」(分担研究者 白石秀明)

日時:2018.9.15

場所:北姓大学北方圏学術センターPORTO 5F

さっぽろ市民医療公開講座

「てんかんとはなんでしょう?」(分担研究者 白石秀明)

日時:2018.9.9

場所:TKP ガーデンシティアパホテル札幌 2F

市民公開講座およびてんかんアート展(当研究班共催)

パープルデーイベントの一環として開催(分担研究者 本田涼子)

平成31年3月24日

長崎県美術館

市民公開講演会(当研究班主催)

小児のてんかん、成人のてんかん、教育関係者向け講演(分担研究者 青天目信)

大阪市長居植物園

2019年3月24日

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科 部長

研究要旨

小児病院では、同一施設内に成人期診療に対応できる診療科がないため、成人期移行期医療において成人診療科への転医が必要になることが多い。担当医の交代・異動等により、診療指標、質が変化することもあり、成人診療科への転医時に提供できる診療情報が不十分になることも稀ではない。我々は、てんかん診療の質の維持・均質化を図り、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医の一助として、てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成した。受診時診療フォーマットでは、受診時に確認・評価が望まれる項目として、1)発作と治療の評価、2)病因とてんかん症候群の評価、3)てんかんセンター、他施設への紹介検討、4)薬剤内服状況と内服管理を含めた自立の評価、5)てんかんに伴う安全性の説明と相談、6)妊娠・出産における課題の説明と理解度評価、7)合併症評価、8)成人期移行の評価と説明・相談の8項目を挙げ、それぞれの最小限の評価頻度、確認・評価時期を明記した。転医をふまえた成人期の移行診療のフローチャートでは、就学・就労、在宅・通所、独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、10歳頃から5～8年の長期的なプログラムを提案した。患児の自立が望める場合は、患者が自身のてんかんのエキスパートになれるよう、医師、養育者が、患児の年代、自立の程度に応じて役割を変えて行くことが理想である。

A. 研究目的

同一施設内に成人期診療に対応できる診療科がない小児病院においては、成人期に移行する小児てんかん患者の成人診療科への転医が必要になることが多い。長期の経過観察を要することが多い稀少てんかんの臨床においては、シームレスな転医、成人期診療移行は極めて重要な課題である。担当医の交代、異動等により、診療指標、質が変化することもあり、成人診療科への転医時に提供できる診療情報が不十分になることも稀ではない。円滑に、成人診療科に転医し、成人期てんかん診療への移行が可能になるよう、これを見据えたてんかん診療の質の維持・均質化ための試みとして、てんかん患

児の受診時診療フォーマットと、転医プログラムのフローチャートを作成する。

B. 研究方法

これまでの成人診療科への転医において提供した診療情報において、担当医によって提供する診療情報内容に大きな差が生じている部分、その後の診療情報の詳細が求められた情報等を診療記録から調査し、それらを網羅的に補完し、文献を検討し、それらをふまえ定期的に確認できる受診時診療フォーマットを策定する。また、円滑な転医例と転医に難渋した例の比較から、理想的な転医準備を検討し、文献的考察の上、転医を見据えた長期的な視点に立つ

転医プログラムを作成する。

(倫理面への配慮)

世界医師会ヘルシンキ宣言及、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、および個人情報の保護に関する法律に基づく。

C. 研究結果

長期的な経過観察、ならびに担当医異動に伴う診療の質の変化を最小限にするための、小児てんかん診療において受診時に確認、評価すべき必要最小限の診療指標、項目を選定、それらの確認、評価すべき時期・頻度を下記に提案する(表)。

1) 発作と治療の評価

てんかん診療において主症状である発作の評価は当然のことではある。しかし、忙しい日々の診療においては、『発作』と一括りにして扱うことで、見失ってしまう情報がある。発作が抑制できている症例においては、再発したか否かの質問で充分である。しかし、発作を繰り返している場合、特に複数発作型を呈する場合はそれぞれの発作型毎に、時間帯別の発作頻度を確認し、新規発作の有無も訊ねる必要がある。数か月毎に再診する状況では、養育者の言う『いつもの発作』が、いつの間にか医師の認識とずれることは稀ではなく、非てんかん発作等もカウントされていることがある。好発時期を知ることで、養育者が発作を看過しやすい状況、頻度の正確性の評価、発作の誘因を推定することでも有用である。なお、発作頻度の正確さを過剰に求めることは養育者にとって過度な負担となることもあるので、日単位、週単位、月単位での概数がわかれば概ね充分であろう。発作頻度とあわせて、治療の評価として有害事象の有無と内服管理状況が重要である。定期的に内服しているか否か、のみではなく、患児の自主管理か、養育者の管理下か、同室者の有無

など睡眠時の情報も重要である。

2) 病因とてんかん症候群の評価

発達に伴い変化・変容する小児のてんかんでは、てんかんの長期予後を推定するためにも、発達時期に応じた定期的な再評価は必須である。2017年分類にもとづいて、病因は構造的、感染性、代謝性、免疫性、そして素因性(遺伝性)、もしくは病因不明の6つの病因に分類する。

3) てんかんセンター・他施設への紹介の検討、セカンドオピニオンの提案

3剤以上の抗てんかん薬を十分量使用しても、1年以上の発作抑制が得られない症例では、てんかんセンター、もしくはそれに準じる他のてんかん専門医療施設への紹介を検討し、その選択が可能であることを養育者に提示し、セカンドオピニオンも提案すべきである。2年毎に再評価し、提案することが望ましい。養育者からの希望がある時は速やかにてんかんセンター等、適切な他の専門医療機関へ紹介しなければいけない。

4) 薬剤内服・管理状況と患児の自立進展度の評価

養育者の内服・管理状況、すなわち内服時刻、提供の仕方、例えば薬剤のみの内服か、食物等に混じての服用か等、食事・摂食との関連を確認する。患児が自ら内服している場合は、周囲からの指示、催促なしに自発的に内服しているか否か、患児の内服を養育者が確認しているか否かを確認する。あわせて血中濃度を定期的に測定し内服管理状況の裏付けをとる。知的障害を伴っていない児では、15歳までの自立を目指し、林間学校などの宿泊行事での内服を前提に、10歳頃から緩徐に、褒めながら一歩ずつ自立への歩みを支援する。概ね自立が確立したと判断できたら、内服の理由・疾患名、内服の必要性、飲み忘れ時の対処方法などの理解を確認する。最近では、海外への修学旅行、留学も稀ではな

い。海外渡航時には、時差を考慮した服用、飲み忘れ時の対応の確認が必要になる。

5) てんかんに伴う安全性の説明と相談

発作による外傷、熱傷、溺水等への注意が、意識減損、転倒を伴う場合は必須である。発作抑制がそのリスク軽減に最も貢献できるが、リスクを0にはできないためリスクを想定した生活指導が重要である。調理等の火気取り扱い、入浴・遊泳の制限も相談する。調理に関しては電磁誘導調理(induction heating, IH)器具の利用、入浴はバスタブの蓋をしてシャワーを利用する等、状況に応じた対応を推奨する。学校での発作時対応等の書類請求時や、誕生日などの区切りを利用し、年1回程度、年齢と環境に応じた対応の確認をする。

てんかんに伴う安全性として、成人期移行を見据えて、特に留意すべきことの一つが、自動車運転免許の取得の説明である⁶⁾。睡眠中の発作や、意識減損を伴わない感覚発作を除き、多くの発作型では2年以上の発作抑制が自動車運転免許取得に必須である。自動車運転免許を必要とする職種への就労の有無などを事前に確認する必要がある。農業等への就労時に必要な小型特殊免許、原動機付き自転車免許は16歳で取得可能となるため、中学卒業時点での免許取得には14歳以降の発作抑制が必要となる。これらのことを踏まえ、怠薬に対する注意、その後の減量、薬剤変更に伴うリスク説明が必要になる。

6) 妊娠・出産における課題の説明と理解度評価

女性の場合は、妊娠・出産における課題の説明と理解度評価が重要である。抗てんかん薬による催奇形リスクの増大、そのリスク低減のために他剤への変更・減量のチャレンジの提案とそれに伴う再発リスク等を年齢、生育環境と就労予定時期に応じ事前に相談する。12歳以降、もしくは初潮後の女兒では年1回の頻度で、課

題の説明と対応の確認が望ましい。

7) 合併症評価(運動障害、精神症状)

てんかんの初診時に、既に合併症が明らかになることも多いが、代謝性疾患によるてんかん、進行性ミオクローヌステんかんのよう原因疾患の進行に伴い合併障害が出現したり、West症候群、睡眠時持続性棘徐波(CSWS)を示すてんかん性脳症等のてんかん性脳症として、てんかんの病勢に伴い合併症が明らかになる事も稀ではない。さらに、自閉症、注意欠如・多動性障害等は、発達に伴いその障害が顕在化し、診断可能となることもある。成人のてんかんでは、抑うつ状態、うつ病の合併が高率であるため、小児でも思春期以降は留意すべきである。注意欠如・多動性障害の不注意、ならびに抑うつが怠薬の要因になることもあり内服管理においても重要である。自閉症、注意欠如・多動性障害、抑うつ等の症状は、社会環境の変化に応じ顕在化することがあるため、患児の環境変化の節目となる初診時、3歳、6歳、12歳、15歳、増悪・新規発作出現時、養育者の要求時、ならびに成人期移行症例は転医前には評価が欠かせない。また、抑うつ・不安に関しては、12歳以降は年に1回の評価が望ましい。

8) 成人期移行の説明と対応の相談

小児てんかんの約半数では、数年に及ぶ治療によっても治療と経過観察を終了することができず、成人期に移行する可能性がある。10歳以降で治療を継続している場合は、2年に1回の頻度で成人期移行とそれに伴う転医の可能性について言及する。転医に言及する際には、患児の自立度、疾患理解度の評価も併せて行い、通院可能範囲の医療環境の確認と福祉制度の利用状況も評価する。

9) 成人期医療への移行に備えた転医プログラム

転医は、患児とその家族に大きな変化をもたらす。合併障害の有無にかかわらず、10歳頃か

ら5～8年の長期的な計画を立てる必要がある。特に重複障害のため医療的ケアを要する児では、転医の受け入れ可能施設が限定される事が多い。患児の重症度と実施している医療的ケアに応じた、施設間の事前連携が重要になる。これに対し、合併症がない場合、就学・就労、在宅・通所、同居・入所等の成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、福祉と医療費助成にも配慮し、図に示す長期的なプログラムで転医を図ることが望ましい(図)。自立する患児の場合、患児自身が自分のてんかんのエキスパートになれるように支援し、患児の自立進展度にあわせ、医師は主たる治療者から、支援者、相談役、治療の供給者へと立場を変えていけるはずである。同様に、養育者も、一般社会における“子離れ”と同様に、直接的なケアの提供者から、医師との仲介者・生活管理者、指導・監督者、そして相談役へと役割を変えることが理想的と思われる。医師はその旨を伝える事が望ましい。Moses, famose等のプログラムに参加することは、このような患児の自立、家族のサポートの体制変化に大きく寄与する。てんかん診療医は、患児と家族にMoses, famoseへの参加を推奨するべきと考えられる。

D. 考察

2000年以降、てんかん診療における変化はめざましく、診断においては、1999年にSCN1A遺伝子変異に関連するてんかんの概念が発表され、その後の多数のてんかん原因遺伝子発見の端緒となった。治療面では、2000年以降、第3世代抗てんかん薬といわれるgabapentin (GBP), topiramate (TPM), lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), rufinamide (RFN), stiripentol (STP), vigabatrin (VGB), lacosamide (LCM), perampanel (PER), oxcarbazepine (OXC, 本邦では承認のみで未発

売)等の新規抗てんかん薬が次々と製造販売承認され、その使用が可能となった。このように、21世紀にはいり、診断と治療の両面で本邦のてんかん診療は大きな変化を遂げた。しかし、小児てんかん診療においては、複数の変わらぬ課題が残されている。その一つが小児てんかん患児の成人期移行・トランジション、いわゆるキャリアオーバーの課題である。その中でも小児の希少てんかんは一般医家、ならびに成人のてんかん診療医であっても、その希少さ故、受け入れに難色を示されることがあり、成人期移行・トランジションが問題になる事が多い。我々の施設は小児専門病院で成人期移行の課題はいわば宿命である。現在、埼玉県では地域のてんかん診療施設の協力と支援により、円滑に転医が実施できている。しかし、転医受け入れ先の成人診療科医師から、小児期の診療医によるてんかん診療の質の差異が見られることを耳にすることが稀ではなかった。そのため、今回、当科におけるてんかん診療の均質化を図るため、小児てんかん診療における、診療指標、受診時確認事項を明確にし、各担当医が最低限の確認項目を認識し、一定水準の診療ができるように受診時診療フォーマットを作成した。さらに、成人期移行診療において、成人診療科への転医が円滑に実施できるように、転医を踏まえた成人期医療への移行のプログラムをフローチャートにまとめた。数年後には科内と転医先において再評価し、もし良好な評価が得られれば、他施設小児科での利用も検討したい。てんかん診療の均質化においては、患児の多様性に十分に配慮し、多様性を踏まえた上での均質化が重要である。対人口比率で医師数が全国一少ない埼玉県なので、地域におけるてんかん診療の均てん化のために、多様性を踏まえたてんかん診療の均質化と診療連携の強化を図っていきたい。

E . 結論

小児病院では ,成人期移行症例の転医が必要となる .小児期発症てんかんの診療指標を明確にし ,診療を均質化し ,成人期てんかん診療への移行と円滑な成人診療科への転医の一助として ,てんかん患児の受診時診療フォーマットと ,転医プログラムのフローチャートを作成し ,診療指標・項目の評価時期 ,頻度を明記した .さらに転医をふまえ ,就学・就労 ,在宅・通所 ,独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し ,養育者の理解と患児の自立を促しながら ,10歳頃から5~8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した .

今後 ,受診時診療フォーマットと成人期移行診療のフローチャートを臨床現場で活用し ,てんかん診療の均質化 ,円滑な成人期診療移行に貢献できるか否か ,評価につなげていきたい。

F . 健康危険情報

本研究において新たに得られた健康危険情報はなかった .

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamano S, Nagai T, Matsuura R, Hirata Y, Ikemoto S, Oba A, Hiwatari E. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan. *Brain and Development* 2018;40:685-692.
- 2) Hamano S, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M. Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus. *Journal of the Neurological Sciences* 2018;396:150-158
- 3) Matsuura R, Hamano SI, Yamamoto T, Shimizu K, Ohashi H. First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan. *Pediatric Neurology* 2018;81:52-53.
- 4) Matsuura R, Hamano S, Kubota J, Daida A, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R. Efficacy and safety of pyridoxal in West syndrome: a retrospective study. *Brain Dev* 2018; *in press*.
- 5) Hirata Y, Hamano S, Ikemoto S, Oba A, Matsuura R. Quantitative evaluation of regional cerebral blood flow changes during childhood using 123I-N-isopropyl-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography. *Brain and Development* 2018;40(10):841-849
- 6) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Kikuchi K. Maturational Changes of Gamma-Aminobutyric Acid A Receptors Measured With Benzodiazepine Binding of Iodine 123 Iomazenil Single-Photon Emission Computed Tomography. *Pediatric Neurology* 2018;82:19-24.
- 7) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R. Enhancement and bilateral synchronization of ripples in atypical benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Clinical Neurophysiology* 2018;129:1920-1925.
- 8) Ikemoto S, Matsuura R, Hamano S, Daida A, Kubota J, Hirata Y, Koichihara R. Elevated serum MMP-9 and MMP/TIMP-1 ratio in patients with migrainous infarction and hemiplegic migrainous infarction. *J Neurol Neurosci* 2018 *in press*.

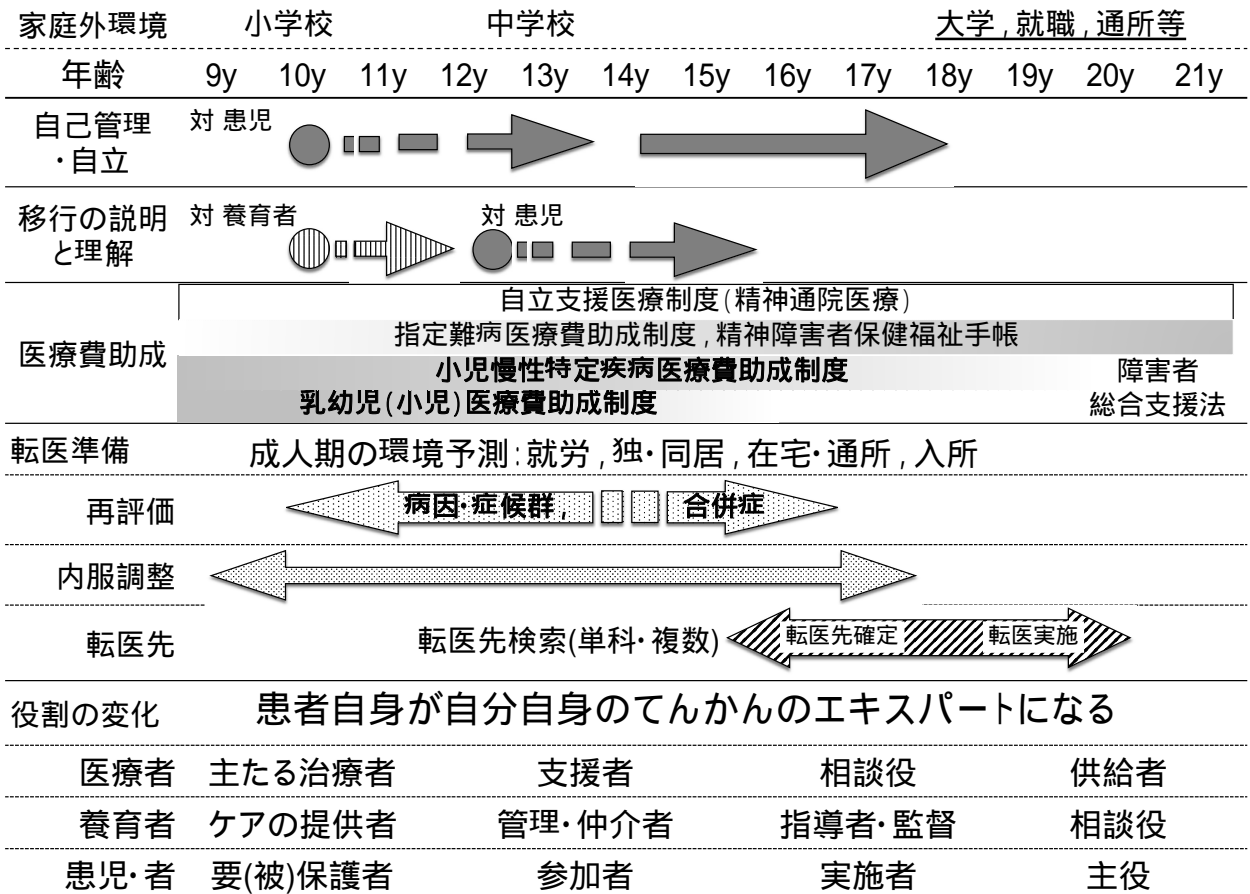
- 9) Daida A, Hamano S, Ikemoto S, Matsura R, Nakashima M, Matumoto N, Kato M. Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive. *Epileptic Disorder* 2018;40:313-318.
- 10) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 平田佑子, 小一原玲子: 欠神発作重積状態に対してlevetiracetam静注が有用であった2例, 脳と発達 2018; 11: 439-440
- 11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 池本智, 樋渡えりか: 點頭てんかんの治療遅延と遅延要因; 20年間における変化, 脳と発達 2018; 51: 10-14
- 12) 久保田淳, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 南谷幹之, 小川潔: 重症筋無力症の胸腺摘出術周術期における免疫グロブリン大量静注療法の有用性, 埼玉県医学会雑誌 2018; 2018;53:276-279
2. 学会発表
- 1) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 池本智, 樋渡えりか, 久保田淳, 代田惇朗. 強直発作を呈する難治性てんかんに対する rufinamide の治療効果についての検討. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.5.31
- 2) 菊池健二郎, 浜野晋一郎: ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性小児けいれん性てんかん重積状態に対する静注用フェノバルビタールの有効性. 第52回日本てんかん学会, 横浜市, 2018.10.26
- 3) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 南谷幹之. West症候群に対する第一選択薬としての Vitamin B6療法の有効性. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.5.31
- 4) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 中村裕子, 池本智, 平田祐子, 小一原玲子: 小児の頻発発作や遷延性発作に対するフォスフェニトインとレベチラセタム静注薬の有効性の比較, 第52回日本てんかん学会学術集会. 横浜市. パシフィコ横浜 会議センター. 2018.10.26
- 5) 平田佑子, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 池本智, 大場温子, 松浦隆樹: 潜隐性West症候群のACTH療法による局所脳血流変化とepileptic spasms再発. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡市, 福岡国際会議場. 2018.4.21
- 6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 熊谷勇治, 池本智, 樋渡えりか. 點頭てんかんの治療遅延の要因; 20年間における変化. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.5.31
- 7) 池本智, 松浦隆樹, 久保田淳, 代田惇朗, 樋渡えりか, 南谷幹之, 浜野晋一郎. 片頭痛性脳梗塞、片麻痺性片頭痛における血清MMP-9・TIMP-1の検討. 日本小児神経学会第68回関東地方会, コンベンションルームAP品川, 2018.3.24
- 8) 池本智, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 南谷幹之. 欠神発作重積状態における高周波振動(HFO)の検討. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.6.1
- 9) 池本智, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 久保田淳, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子:

- 小児難治性てんかんにおけるペランパネルの有効性と安全性の検討, 第52回日本てんかん学会, 横浜市, 2018.10.26
- 10) 久保田淳, 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 南谷幹之, 小川潔: 重症筋無力症の胸腺摘出術における免疫グロブリン大量静注療法の有用性. 第55回埼玉県医学会総会. さいたま市. 2018.2.25
- 11) 久保田淳, 浜野晋一郎, 野村敏大, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 南谷幹之. 日中の過度な眠気と過眠を呈した体位性頻脈症候群の1例. 第172回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま市. 2018.5.13
- 12) 久保田淳, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子. Perampanel増量によってphenobarbitalの血中濃度が低下したと考えられた2例. 第12回日本てんかん学会関東甲信越地方会. 東京. 2018.6.9
- 13) 久保田淳, 池本智, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 平良勝章, 岡田恭彰, 古島弘三, 浜野晋一郎. 右手Swan neck変形を認めた胸郭出口症候群の1例. 第69回日本小児神経学会関東地方会. 東京. 2018.10.13
- 14) 久保田淳, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子. Human herpes virus 6脳症後のてんかん発症率および発症までの期間についての検討. 第52回日本てんかん学会. 横浜. 2018.10.26
- 15) Erika Hiwatari, shin-ichirou Hamano, Atsuro Daida, Jun Kubota, Satoru Ike moto, Ryuki Matsuura, Reiko Koichiha ra, Motoyuki Minamotani. Chromosomally intergrated human herpesvirus6 (HV-6) may cause misdiagnosis as HHV-6 encephalopathy. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.5.31
- 16) 樋渡えりか, 浜野晋一郎, 久保田淳, 代田惇朗, 池本智, 平田佑子, 大場温子, 松浦隆樹, 小一原玲子: 小児病院の結節性硬化症診療マネジメントにおける課題, 第52回日本てんかん学会学術集会. 横浜市. パシフィコ横浜 会議センター. 2018.10.25
- 17) 代田惇朗, 浜野晋一郎, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 山中岳, 南谷幹之, 高橋幸利. 自己免疫性辺縁系脳炎(非ヘルペス性辺縁系脳炎)の8例における症状, 検査所見, 予後についての検討. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.6.1
- 18) 中村裕子, 樋渡えりか, 松浦隆樹, 南谷幹之, 浜野晋一郎, 藤原誠, 難波範行: Allen-Herndon-Dudley症候群からみる3-5か月児健康診査の重要性. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡市, 福岡国際会議場. 2018.4.20
- 19) 中村裕子, 新津健裕, 福島亮介, 植田育也, 南谷幹之, 浜野晋一郎. 当院集中治療室に入室した小児脳血管障害症例 7例のまとめ. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.6.1
- 20) 野々山葉月, 松浦隆樹, 池本智, 浜野晋一郎. 欠神発作重積状態にレベチラセタム静注が有効であった1症例. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉市, 幕張メッセ国際会議場, 2018.6.1
- 21) 大場温子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹. 小児重症筋無力症における維持療法としての

- 免疫グロブリン静注療法の有用性．第60回日本小児神経学会学術集会．千葉市，幕張メッセ国際会議場，2018.5.31
- 22) 大場温子，浜野晋一郎．レベチラセタムの至適投与量と血中濃度についての検討．第52回日本てんかん学会．横浜市，パシフィコ横浜，2018.10.26
- 23) 樋渡えりか，浜野晋一郎，久保田淳，代田惇朗，池本智，大場温子，松浦 隆樹，小一原 玲子．小児病院の結節性硬化症診療マネジメントにおける課題．第52回日本てんかん学会学術集会．横浜市，パシフィコ横浜，2018.10.25
- 24) 嶋崎友希，大場温子，松浦隆樹，浜野晋一郎．てんかん重積状態を呈し，てんかんと鑑別を要した泣き入りひきつけの一例．第60回日本小児神経学会学術集会．千葉市，幕張メッセ国際会議場，2018.5.31
- 25) 田中雅大，夏目淳，伊予田邦昭，金村英秋，久保田雅也，小島原典子，田辺卓也，吉永治美，新島新一，浜野晋一郎，三牧正和，杉江秀夫，福田冬季子，前垣義弘：熱性けいれん診療ガイドライン2015による小児科医の診療行動変化の全国調査．第60回日本小児神経学会学術集会．千葉市，幕張メッセ国際会議場，2018.6.2
- 26) 秋山倫之，大星大観，今井克美，道和百合，椎原隆，福山哲広，兵頭勇紀，土屋弘樹，久保田雅也，浜野晋一郎，岡西徹，小林勝弘．本邦におけるピロドキシン依存性てんかん診断システムの開発．第52回日本てんかん学会学術集会．横浜市．パシフィコ横浜 会議センター．2018.10.26
- 27) 小一原玲子，浜野晋一郎，代田惇朗，久保田淳，池本智，平田佑子，松浦隆樹．Epilepsy spasms without hypsarrhythmia 17症例の脳波分類と臨床経過．第52回日本てんかん学会学術集会．横浜市．パシフィコ横浜．2018.10.26．
- H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表 小児てんかん診療において各受診時に確認・評価が望まれる事項

受診時確認項目	確認内容	対象・時期と頻度
発作と治療の評価	発作型別の発作頻度, その変化	全例, 毎回
	最終発作年月日	(頻回発作, 夜間等では正確な把握は困難なので, 概数・桁数と好発時間帯の把握に努める)
	内服管理状況・養育環境, 有害事象の有無	
病因とてんかん症候群の評価	病因とてんかん症候群の評価, 再評価	全例, 2年に1回(減量予定, 免許取得可能期間)
	→2年先の転帰を推定, 再検証	前回の推定転帰と状況が異なる場合は, 遺伝子含め病因, てんかん症候群を積極的に再評価
てんかんセンター, 他専門施設への紹介の検討, セカンドオピニオンの提案	難治症例は, てんかんセンター, 他専門施設への紹介, もしくは相談に関して, 保護者の希望と必要性を評価し, その実施を検討	難治例は全例, 2年に1回
薬剤内服状況と内服管理を含めた自立の評価	薬剤内服(養育者管理の状況, または自己管理では指示あれば飲む, 自ら進んで飲む, 等), 自立状況(剤形→薬剤決定, 自分で内服状況・必要性を説明可能か等)	10歳以降(15歳までに長期の自己管理が確立できるよう, 年単位, 緩徐でも進歩できるように長期的な視点で支援を開始し継続, 中等度・重度知的障害, 運動障害で内服困難な児を除く)
		年に1回(誕生日・長期休暇期間等)
自動車運転免許取得の説明と理解度の評価, 取得の相談	発作時対応, 外傷・熱傷・溺水のリスク軽減方法	全例, 年に1回(多くは学校の診断書請求時, 誕生日・長期休暇期間等)
自動車運転免許取得の説明と理解度の評価, 取得の相談	自動車運転免許取得可能条件, 更新の注意 今後の抗てんかん薬減量・変更に伴う不利益の可能性評価	12歳以降, 患者と養育者, 患者と養育者, 年に1回(誕生日・長期休暇期間等) 特に原付, 小型特殊自動車免許取得の必要性の確認
妊娠・出産における課題の説明と理解度評価・対応の相談	月経の有無, てんかんとその治療が妊孕性, 受胎・催奇形性・妊娠, 出産, 育児, 授乳に与える影響	12歳以降, 初潮後の女性患者と養育者, 年に1回(誕生日・長期休暇期間等)
合併症評価 (運動障害, 精神症状)	運動症状, 精神症状, 特に発達障害と抑うつ・不安	初診時, 3歳, 6歳, 12歳, 増悪・新規発作出現時, 養育者の要求時, 成人期移行症例は転医前 抑うつ・不安に関しては12歳以降は年に1回が望ましい
成人期移行の評価と説明・相談	成人期移行の可能性, 自立度, 自身のてんかん理解度の評価, 当該地域の医療環境と福祉制度利用状況の確認	初診時, 10歳以降は2年に1回



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

希少てんかんに関する調査研究

分担研究者 林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授

研究要旨

希少難治てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録を進めた。同時に「結節性硬化症（TSC）」データの取りまとめに関与した。さらに2019年1/28、千葉県立仁戸名特別支援学校の校内研修において「てんかんと難治てんかん」講演を行った。

A．研究目的

希少難治てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野（東京医歯大小児科）と協働し研究を進める。

B．研究方法

- 1) 結節性硬化症（TSC）を研究班内で分担する。
- 2) 東京医歯大小児科の水野朋子先生に研究協力者として参画してもらい、希少てんかん症候群患者レジストリでの登録作業を進める。
- 3) 一般対象の公開講座などを実施する。

（倫理面への配慮）

「希少てんかんに関する調査研究」の内容変更に関して、2018年東京医科歯科大学倫理審査委員会へ申請を行った。

C．研究結果

- 1) 平成30年度段階で70名超の結節性硬化症患者が登録された。厚労省の難治性疾患政策研究事業「神経皮膚症候群」（錦織班）との連携を継続した。日本小児神経学会ガイドライン統括委員会において「結節性硬化症に伴うてんか

ん」診療ガイドラインの策定が継続中である。AMED「CIN推進支援事業のレジストリ利活用プロジェクト」に関しノバルティスファーマ株式会社からコンタクトがあったが、公募趣旨から外れることから「見送り」となった

- 2) 東京医歯大小児科での希少難治てんかんレジストリへの登録を進めた。
- 3) 2019年1/28、千葉県立仁戸名特別支援学校の校内研修において「てんかんと難治てんかん」講演を行った。後日のDVD学習を含めて50名以上の教員が視聴した。現在、アンケートを集計中。

D．考察

次年度以降も上記1)～3)を勧める。1)では、厚労省「神経皮膚症候群」（錦織班）ならび日本小児神経学会「結節性硬化症に伴うてんかん」診療ガイドライン策定WGとの連携を継続する。3)に関しては、仁戸名特別支援学校以外の千葉県内関係機関で「療育・教育関係者向けの難治てんかんに関する公開講座」を実施する。

E．結論

研究班内で結節性硬化症(TSC)に関する研究を総括するとともに、東京医歯大小児科と協働して希少難治てんかんレジストリを進める。

F . 健康危険情報
無し

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2018; 40: 947-951. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.004.
2. Shima T, Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Effects of antiepileptic drugs on microglial property. *Epilep Seizure* 2018: 22-32. doi: org/10.3805/eands.10.22
3. 林雅晴. てんかん診療 Update 病因と疫学. *Pharma Medica* 2018; 36: 9-12.

4. 林雅晴. 浸透圧脳圧降下薬の作用機序と使用上の注意点. *小児内科* 2018; 50: 590-592.

2. 学会発表

1. 林雅晴. 特別講演 病理から重症心身障害児者 - 府中療育センターと私 . 東京都立府中療育センター開設50周年シンポジウム. 2019, 2.16, 府中
2. 林雅晴. 特別講演 てんかんと難治てんかん. 千葉県立仁戸名特別支援学校 学校公開, 2019, 1.29, 千葉(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 廣瀬伸一 福岡大学医学部 教授

研究概要

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供するため、Dravet症候群/*PCDH19*関連てんかん早期乳児てんかん性脳症の遺伝子解析を行った。キャプチャードエクソームシーケンスを109のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。更に遺伝子変異同定が同定されなかった症例はエクソーム解析を行った。また、*PCDH19*関連てんかんのうちミスセンスとトランケーション変異の違いを検討した。研究方法は福岡大学医の倫理委員会で審議され承認されている。エキソーム解析を行ったDravet症候群の中に新しい遺伝子を含め新規遺伝子異常が発見された。*PCDH19*のトランケーション変異には分子内に不均等に分布し、重症度との関連が示唆された。結果は、今後の遺伝子診断からの症状予測や、てんかんの病態解明に貢献するものと期待される。

A．研究目的

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供して、その情報をもとに、また他のレジストリと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、さらに、実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行う。このため、Dravet症候群/*PCDH19*関連さらに早期乳児てんかん性脳症の遺伝子解析を行う。

B．研究方法

Dravet症候群/*PCDH19*関連さらに早期乳児てんかん性脳症と診断された症例であった。と臨床診断された症例に対して、両親を含めたトリオ検体を収集した。

続いて次世代シーケンサを用いた、キ

ャプチャードエクソームシーケンスを実施した。具体的には発端者の検体に対しアジレントのハロプレックスを用いて、109のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。109の遺伝子には、*KSCN1A*, *2A*, *8A*, *1B*等のNa⁺チャンネル遺伝子、*GABRG2*等のGABA_A受容体関連の遺伝子、*CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*等様々な候補遺伝子が含まれている。シーケンスの後、独自のバイオインフォマティクスにより作成されたパイプラインにより、レアバリエント、アミノ酸置換、スプライスバリエントを来すと予想されるバリエントを絞りこみ、加えて民族特異的なdatabaseにより、変異と思われるバリエントを絞り込んだ。続いてサンガー法によるPCRシーケンス法により、これらのバリエントの確認を行った。この後*in silico*分析を用いて、変異の病的効果を検討した。さらに、父母のDNAでこれらの変異の有無を検索して、遺伝

学的な意義づけを行った。一部の遺伝子に対しては、MLPA法を用いて関連遺伝子を含む、染色体の微小欠失を検索した。更に遺伝子変異が、同定されなかった症例ではエクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮のため、本研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を十分行ったのち、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)に基づき、すべての検体を匿名化された状態で遺伝子解析を行った。本研究は福岡大学医の倫理委員会で承認された方法により行われた。

C. 研究結果

福岡大学に寄せられたのは発端者数で、Dravet症候群/*PCDH19*関連てんかんの症例は180例を超え、てんかん脳症の症例は70例を超えた。

エクソーム解析を行ったDravet症候群の中に新しい遺伝子を含め新規遺伝子異常が発見された。*PCDH19*のトランケーション変異には分子内に不均等に分布し、重症度との関連が示唆された。

D. 考察

てんかんで報告されている109の遺伝子で変異の有無を検索したが、Dravet症候群/*PCDH19*関連てんかんが疑われる症例で遺伝子変異の同定率は高くなかった。

エクソーム解析の結果より、てんかん脳症の症例に係る遺伝子は多岐に亘り、また

臨床症状よりその遺伝子を推測することは困難であった。

PCDH19 遺伝子におけるトランケーション変異は2種類存在し、それぞれ、*PCDH19* 関連てんかんの病態に異なる影響を及ぼしている可能性が示唆された。

E. 結論

この結果は、今後の遺伝子診断からの症状予測や、てんかんの病態解明に貢献するものと期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure*. 2019;65:118-23.

2. Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. *Stem Cell Res*. 2018;28:100-4.

3. Tanaka Y, Higurashi N, Shirasu N, Yasunaga S, Moreira KM, Okano H, Hirose S. Establishment of a human induced stem cell line (FUi002-A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous

R1525X mutation in SCN1A gene. Stem Cell Res. 2018;31:11-5.

4. Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. Brain Dev. 2018;40(10):926-30.
5. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. Am J Med Genet A. 2018;176(3):657-62.
6. Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraiishi H. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. Brain Dev. 2018;40(3):226-8.
7. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S. CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report. Brain Dev. 2018;40(2):130-3.
8. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Hirose S, Hiraiwa R, Maegaki Y, Ohno K. Further characterization of CAPOS/CAOS syndrome with the Glu818Lys mutation in the ATP1A3 gene: A case report. Brain Dev. 2018;40(7):576-81.
9. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratosa JM, Duron RM, Nguyen VH, Wight

JE, Martinez-Juarez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. N Engl J Med. 2018;378(11):1018-28.

2. 学会発表

1. Genetic background of developmental and epileptic encephalopathies. Hirose S, KEC2018 23thKOREAN EPILEPSY CONGRESS (2018.6.15-16 韓国)
2. Precision medicine through stem cells. Hirose S, 12th Asian and Oceanian epilepsy congress (2018.6.28-7.1 Bali Indonesia)
3. Disease Modeling of Refractory Epilepsy using iPSCs. Hirose S, The 40th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry(2018.9.6-9.8 神戸)
4. Genes in Focal Epilepsy. Hirose S, ANZCNS 7th Annual Scientific Meeting (2018.9.12-9.18 Perth, Western Australia)
5. Application of Genetics to Epilepsy after Gene-Hunting. Hirose S, Anzcns 7th Annual Scientific Meeting (2018.9.12-9.18 Perth, Western Australia)
6. Pathogenesis and genetic substrate of tuberous sclerosis. Hirose S, 19th International symposium on severe

infantile epilepsies: old and new treatments. (2018.9.20-22 ローマ)

7. Regional specificity of *KCNQ2* missense variants causing benign or epileptic encephalopathy phenotypes. Goto A, Ihii A, Shibata M, Ihara Y, Moreira K, Hirose S, The 63rd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics (2018.10.10-13 横浜)
8. ドラベ症候群類似症としての KCNA2-related epileptic encephalopathy (KCNA2-related epileptic encephalopathy as a mimic of Dravet syndrome) 岸高正、石井敦士、石川暢恒、小林裕行、谷博雄、廣瀬伸一 第52回日本てんかん学会学術集会(横浜) (2018.10.25-27)

9. HCN1 遺伝子バリエーションの早期乳児てんかん性脳症の1例 (A case of early infantile epileptic encephalopathy of HCN1 gene variant) 久保田弘樹、矢野珠巨、高橋勉、石井敦士、柴田磨己、廣瀬伸一 第52回日本てんかん学会学術集会(横浜) (2018.10.25-27)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 本田涼子 国立病院機構長崎医療センター小児科

研究要旨

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）を行う目的で、九州沖縄地区の基幹病院である当院における対象疾患の症例登録を行った。

A．研究目的

H26年度からの研究継続として、希少難治てんかんの全国規模のレジストリ構築のために、九州沖縄地区のコーディネーターとして登録を進める。

B．研究方法

当院てんかんセンターを受診した難治てんかん患者のうち、保護者からの同意が得られた患者について、研究班（JRESG: Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group）のプロトコルに従ってレジストリへの登録を行っている。

（倫理面への配慮）

JRESGの分担研究者である独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおいて、すでに倫理委員会での厳格な審査が行われ承認されている結果をふまえ、当院における倫理委員会の審査は必要ないという院長の承認を得て研究に参加している。

C．研究結果

長崎医療センターは希少難治性てんかんレジストリに2014年11月から登録を開始した。これまでの累計患者数は83例。男

女比は男性35例、女性48例。うち1例が観察期間中に死亡した（Sturge-Weber症候群、左半球離断術後、死因は敗血症）。

今年度は同意書取得者が7例、同意書取得予定者（口頭での同意済。書面での同意書取得が未）が20例。内訳はWest症候群が2例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（Doose症候群）が2例、Lennox-Gastaut症候群が7例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（ESES）が1例、PCDH19関連症候群が1例であった。また原因疾患としては結節性硬化症が3例、限局性皮質異形成（FCD）が2例、神経細胞異動異常症5例（脳室周囲異所性灰白質：1、滑脳症：2、多小脳回：1、傍Sylvius裂症候群：1）、脳血管障害（孔脳症）が1例、脳炎後が1例。染色体異常（22q11.2欠失症候群）1例であった。

18例でてんかん外科手術を施行している。脳梁離断術が16例、半球離断術が1例（脳梁離断術後）、焦点切除術が2例であった。発作が消失しているのはそのうち焦点切除を施行した1例と半球離断術を施行した1例、脳梁離断術を施行した1例であり、発作消失率は16.7%と低いが、脳梁離断術が圧倒的に多いこ

とを考えると妥当であると考え

D . 考察

を行っており、オプトアウトは認められないという判断であったため、同意取得に時間を要して患者登録が進まないという現状があった。この点につき改めて必要性や他施設の状況を倫理委員会へ事前説明を行った結果、再検討の対象となったため、今後は稀少難治てんかんに関する調査研究についてはオプトアウト形式での倫理委員会への再申請を行う予定。また臨床病像に関する多施設共同研究、死因に関する横断研究についても同様にオプトアウト形式による同意取得を同時に申請予定である。

E . 結論

今年度は紙面による同意取得がすすまずレジストリへの患者登録が進まなかったが、次年度早々にオプトアウト形式へと移行を予定しており、積極的に登録を進めていく方針である。

また、CDKL5遺伝子関連てんかんについては指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続していく。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S. Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia*. 2018;59;2231-39.

2. 学会発表

本田涼子. 結節性硬化症の診療～小児科医の立場から～. 長崎TSCセミナー. 2018.5.24. 長崎.

本田涼子, 渡邊嘉章, 小野智憲, 戸田啓介, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 第60回日本小児神経学会学術集会. 2018.5.31. 幕張.

本田涼子. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) のマネジメント～内科的な立場から～. 第46回日本小児脳神経外科学会. 2018.6.8. 東京.

本田涼子. てんかん、そして発達障害. 第27回東京子どものメンタルヘルス研究会. 2019.7.30. 東京.

本田涼子. 小児のけいれん性疾患の診断と治療. 2018.9.7. 大分.

本田涼子, 小野智憲, 渡邊嘉章, 戸田啓介, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 難治てんかんと発達障害の外科治療と発達予後. 第52回日本てんかん学会学術集会 (横浜). 2018.10.25. 横浜.

本田涼子, 仲村貞郎. 全般てんかんか部分てんかんか. 第52回日本てんかん学会学術集会 (横浜). 2018.10.25. 横浜.

てんかん～発作と発作時脳波をみてみよう～本田涼子. モーニングセミナー2 第48回日本小児神経学会小児神経学セミナー. 2018.11.23. 大阪.

Prognostic Factors for Seizure Control after Corpus Callosotomy for Children with Intractable Epilepsy. R Honda, T, Ono, Y. K. Toda, Y. Watanabe, T. Yasu, S. Tanaka, H. Baba. *Surgery, Pediatrics* 72th AES annual meeting 2018. 2018.12.1. New Orleans.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等研究事業）

分担研究報告書

日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と
進行性ミオクローヌステんかんと自己免疫性てんかんのレジストリー構築

分担研究者 池田昭夫：京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学 教授
研究協力者 人見健文：同臨床病態検査学 講師
松本理器：同臨床神経学講座 准教授（現神戸大学医学部神経内科教授）
下竹昭寛：同てんかん・運動異常生理学 助教
小林勝哉，濱口敏和：臨床神経学講座
本多 正幸：同臨床病態検査学 医員

研究要旨

日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と自己免疫性てんかんのレジストリー構築を目的とした。てんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんに主たる対象として、病態、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得るために、疾患登録と観察研究の基礎資料とレジストリー構築を実践した。さらに、疾患の啓発・広報活動も同時に行った。

研究協力者

人見健文：同臨床病態検査学 講師
松本理器：同臨床神経学講座 准教授
下竹昭寛：同てんかん・運動異常生理学助教
小林勝哉，濱口敏和：臨床神経学講座
本多 正幸：臨床病態検査学医員

握と死亡率の推定である。横断研究の目的は、本邦における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。特にてんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんに主たる対象とした。自己免疫性てんかんについては、近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、当科では積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られ次第登録した。

「希少てんかんレジストリ」を推進し、そ

A. 研究目的

希少難治性てんかん（難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得る。本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把

の成果（予後・治療効果，QOL・生活状態の現状，軽症例の実態把握，死因等）をもとに，また他のレジストリと連携しつつ，てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準，重症度分類，診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い，さらに，実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート，関連研究基盤の整備，情報提供，教育・啓発活動を行う．

B. 研究方法

当試験では，既存資料（診療録等）から病歴・検査データ等を収集する．診断名，診察券番号，イニシャル，生年月日，性別，居住都道府県，発病日，原因疾患，遺伝子検査など．さらに，診察の所見，身体・精神状態およびその他の併存症の有無と内容，発作型と頻度，検査所見（頭部MRI，脳波，神経心理検査，FDG-PETなど），治療内容（抗てんかん薬，免疫療法，外科療法），現在の社会生活状況，利用制度も必要に応じて登録する．また，登録にあたっては，倫理面にも配慮し，当院倫理委員会の承認を受け，本登録システムに登録する目的のために特別に追加で検査が行われることはなく，危険や不利益を与えることはないこと，いかなる場合であっても，それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはないことを伝え，了承を得ている．

C. 研究結果

C-1 レジストリ構築および診断基準作成

当院からは主に(1)進行性ミオクロー

ヌステんかん（Unverricht-Lundborg 病（ULD）など），およびその類縁疾患である Familial adult myoclonus epilepsy（FAME），(2)自己免疫性てんかん，の患者を主たる対象疾患として登録を行った．当院での登録内訳は，自己免疫性てんかんが13例，進行性ミオクローヌステんかんが10例，海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんが9例であった．本研究では，27疾患を含む21の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと24の原因疾患を対象にレジストリを構築し，全国規模で症例を集積し，さらに追跡調査を行って，我が国における希少難治性てんかんの病態，発達・併存障害，治療反応，社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることが期待される．

(1)進行性ミオクローヌステんかんに対して、ペランパネルがミオクローヌス、ADLの改善に寄与するという報告があり、当科からもULD例で報告した（大井ら，臨床神経学2018；58(10)），FAMEの原因遺伝子が当科症例を含んだ解析で明らかになった（Ishiura et al., Nat genet. 2018；50(4)）。「進行性ミオクローヌステんかん」として、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病（Unverricht-Lundborg病：ULD）、ラフォラ病（Lafora病）および良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（benign adult familial myoclonus epilepsy：BAFME）が第3次指定難病として認定された。現在BAFMEに関しては、厚労省班会議（渡辺班）での全国調査の100例の臨床特徴の再集計の結果を原著論文として発表できた。（K. Kobayashi, T. Hitomi, R. Matsumoto, M. Watanabe, R. Takahashi, and A. Ikeda,

Nationwide survey in Japan endorsed diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Seizure*, 2018, 61, 14-22)

(2) 診断基準案策定の一環として、疑い症例を含む自験例の 111 例を対象に、operational definition として診断アルゴリズムを提唱した(坂本ら、臨床神経学 2018; 58: 609 - 616)。今後前向き検討として本レジストリー症例での検討を図る。平成 29 年 7 月までに診断基準を策定した。

C-2 啓発・広報活動

(1) 「てんかんをめぐるアート展 2017」と「てんかんをめぐるアート展 2016」からの英訳版の作成:

平成 29 年 11 月 1 日～5 日、第 51 回日本てんかん学会学術集会の会期に併せ、京都大学総合博物館にて「てんかんをめぐるアート展」(5 日間)を開催した。そのイベントと、前年の「てんかんをめぐるアート展 2016」(第 50 回日本てんかん学会学術集会、静岡)のそれぞれの作品集から作品を抜粋して、平成 30 年前半までに英語版を作成した。また PDF バージョンを作成して、国内と国外に広く一般社会へのてんかんの正しい理解を得るための資料としてダウンロードできる体制を構築して公知した。(<http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/art-and-epilepsy>)。

(3) 世界てんかんの日 2019 記念イベント」における国際交流

平成 31 年 2 月 12 日は、国際港てんかん連盟(ILAE)が 5 年前に制定した「世界てんかんの日」にあたり、日本てんかん学会と日本てんかん協会が主催で、本年「世界てんかんの日 2019 記念イベント」を東京タワーイベントスペースと、東京都内のホテルで開催した。

本年はインドてんかん学会と Web 会議システムで両国の会場をライブで接続して、両国のてんかんの現状の違いをお互いに質問にに感じる形式で議論をくり上げることができた。

(4) 産学連携教育セミナーを開催し(添付資料 2)、同時に啓発に関わるアンケートも実施し 300 名以上が登録している。

D. 考察

この研究により、以下の様に、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し、適切な医療支援・福祉政策に役立てることが期待される。

1) レジストリーの展開・2 次調査等について
(1) 自己免疫性てんかん、(2) 進行性ミオクローヌステんかんの中でも特に ULD、(3) およびその類縁疾患である FAME を対象として検討している。

(1) に関しては、自己免疫性てんかんの臨床的スペクトラムを明らかにする必要があり、坂本らの原著を基に現在診断と亜型分類のフローチャートを作成し、過去例および登録例の推移を検討していく。今後は、厚労省班研究「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断 基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」(松井真班長)と共同して引き続き難病申請を行う予定である。患者向けの広報活動を平成 31 年までに年 1 回を目安として計 3 回行う。

(2) に関しては、病態の程度の層別解析とその前方視的推移を検討していく。国際多施設共同で進行性ミオクローヌステんかん患者に対するペランパネルの有効性を評価する臨床治験を開始する予定である; 進行性ミオクローヌステんかんや無酸素脳症で認める皮質ミオクローヌスに対して、ペランパネルが著効を

示し ADL が著しく改善することが諸外国から症例蓄積研究として報告されてきている (Goldsmith et al., 2016)。ILAE のアジアオセアニア chapter(CAOA)での国際共同研究として、臨床研究グループを9月に発足して現在準備中である。本邦での臨床研究での本レジストリーでの共同協力体制を図りたい。

(3)に関しては、抽出例の先導的調査から得られた、母系優位の clinical anticipation, 高齢群の加速度的進行, 大発作症状未発症群の早期抽出の方法論の検索, を今後検討していく予定である。

2) ガイドライン作成について

ガイドライン作成の情報は、今後のレジストリーの展開の規模に影響される。そのために、
a) 上記の(1)から (3)の疾患に関しては、1)の検討結果を加味する。b) ガイドラインに資する統計学的あるいは高い特異度の情報が得られない場合は、clinical practice parameter レベルの新規情報をまとめる方策、
c) あるいは operational definition を策定して今後前方視的な情報の収集と解析によりその適否を検討する方法と、段階的に対応する。
3) 啓発・広報活動が日本、世界的に当該疾患のみならずてんかんに対する幅広い理解を深めることの一助となった。

E. 結論

新たに厚生労働省指定難病となった進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを主な対象として、レジストリー構築を実践できた。病態、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることが全国的に可能となった。レジストリー構築を促進するには、同時に継続的な啓発・広報活

動が肝要である。また世界的にもてんかんの正しい理解を深めるための情報発信を今後も継続できることを計画する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

誌上発表 Publications

G-1 原著 Original articles

- 1) J. Tsai, A. Ikeda, S.B. Hong, S. Likasitwattanakul, and A. Dash, Efficacy, safety, and tolerability of perampanel in Asian and non-Asian populations. *Epilepsia*, 2019, in press
- 2) S. Neshige, K. Kobayashi, M. Matsushashi, T. Hitomi, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, R. Matsumoto, S. Miyamoto, R. Takahashi, H. Maruyama, and A. Ikeda, A rational, multi-spectrum mapping algorithm for primary motor cortex: a primary step before cortical stimulation. *Epilepsia*, 2019, in press
- 3) Kinboshi M, Shimizu S, Mashimo T, Serikawa T, Ito H, Ikeda A, Takahashi R, Ohno Y: Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in *Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1)* Mutant Rats, *International Journal of Molecular Sciences*, 2019 (in press)
- 4) Nagano M, Ayaki T, Koita N, Kitano T, Nishikori M, Goda N, Minamiguchi S, Ikeda A, Takaori-Kondo A, Takahashi R: Recurrent primary central nervous

- system lymphoma (PCNSL) in a patient with clinical features of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), *Int Med*, 2019 (in press).
- 5) T. Hitomi, M. Inouchi, H. Takeyama, K. Kobayashi, S. Sultana, T. Inoue, Y. Nakayama, A. Shimotake, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, K. Chin, R. Takahashi, and A. Ikeda, Sleep is associated with reduction of epileptiform discharges in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2019, 11, 18-21
 - 6) H. Yoshimura, R. Matsumoto, H. Ueda, K. Ariyoshi, A. Ikeda, R. Takahashi, and N. Kohara, Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital. *Seizure*, 2018, 61, 23-29
 - 7) M. Togo, T. Hitomi, T. Murai, H. Yoshimura, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, M. Kawamoto, N. Kohara, R. Takahashi, and A. Ikeda, Short "Infraslow" Activity (SISA) With Burst Suppression in Acute Anoxic Encephalopathy: A Rare, Specific Ominous Sign With Acute Posthypoxic Myoclonus or Acute Symptomatic Seizures. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35(6), 496-503
 - 8) S. Neshige, R. Matsumoto, M. Inouchi, K. Kobayashi, A. Shimotake, H. Maruyama, R. Takahashi, and A. Ikeda, Absence of an Autonomic Sign Assists in the Diagnosis of Extratemporal Lobe Epilepsy Manifesting Generalized Convulsion with Retained Awareness. *Intern Med*, 2018, Article ID:1740-18
 - 9) S. Neshige, M. Matsuhashi, K. Kobayashi, T. Sakurai, A. Shimotake, T. Hitomi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, R. Matsumoto, R. Takahashi, S. Miyamoto, H. Maruyama, M. Matsumoto, and A. Ikeda, Multi-component intrinsic brain activities as a safe alternative to cortical stimulation for sensori-motor mapping in neurosurgery. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(9), 2038-2048
 - 10) T. Mukai, M. Kinboshi, Y. Nagao, S. Shimizu, A. Ono, Y. Sakagami, A. Okuda, M. Fujimoto, H. Ito, A. Ikeda, and Y. Ohno, Antiepileptic Drugs Elevate Astrocytic Kir4.1 Expression in the Rat Limbic Region. *Front Pharmacol*, 2018, 9, 845
 - 11) K. Kobayashi, T. Hitomi, R. Matsumoto, M. Watanabe, R. Takahashi, and A. Ikeda, Nationwide survey in Japan endorsed diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Seizure*, 2018, 61, 14-22
 - 12) H. Ishiura, K. Doi, J. Mitsui, J. Yoshimura, M.K. Matsukawa, A. Fujiyama, Y. Toyoshima, A. Kakita, H. Takahashi, Y. Suzuki, S. Sugano, W. Qu, K. Ichikawa, H. Yurino, K. Higasa, S. Shibata, A. Mitsue, M. Tanaka, Y.

- Ichikawa, Y. Takahashi, H. Date, T. Matsukawa, J. Kanda, F.K. Nakamoto, M. Higashihara, K. Abe, R. Koike, M. Sasagawa, Y. Kuroha, N. Hasegawa, N. Kanesawa, T. Kondo, T. Hitomi, M. Tada, H. Takano, Y. Saito, K. Sanpei, O. Onodera, M. Nishizawa, M. Nakamura, T. Yasuda, Y. Sakiyama, M. Otsuka, A. Ueki, K.I. Kaida, J. Shimizu, R. Hanajima, T. Hayashi, Y. Terao, S. Inomata-Terada, M. Hamada, Y. Shirota, A. Kubota, Y. Ugawa, K. Koh, Y. Takiyama, N. Ohsawa-Yoshida, S. Ishiura, R. Yamasaki, A. Tamaoka, H. Akiyama, T. Otsuki, A. Sano, A. Ikeda, J. Goto, S. Morishita, and S. Tsuji, Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 2018, 50(4), 581-590
- 13) T. Inoue, M. Inouchi, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, T. Hitomi, M. Daifu-Kobayashi, K. Kobayashi, M. Nakatani, K. Kanazawa, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, R. Takahashi, and A. Ikeda, Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow? *J Clin Neurophysiol*, 2018, doi: 10.1097/WNP.0000000000000527
- 14) S. Inaida, K. Kanemoto, S. Tanaka, Y. Gouji, T. Oshima, R. Matsumoto, A. Ikeda, and K. Kawakami, Psychogenic non-epileptic seizures in Japan: Trends in prevalence, delay in diagnosis, and frequency of hospital visit. *Epilepsy and Seizure (Journal of Japan Epilepsy Society)*, 2018, 10, 73-86T.
- 15) Fumuro, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, K. Yoshida, R. Takahashi, S. Miyamoto, and A. Ikeda, Do scalp-recorded slow potentials during neuro-feedback training reflect the cortical activity? *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(9), 1884-1890
- 16) C.G. Dulla, D. Janigro, P. Jiruska, J.V. Raimondo, A. Ikeda, C.K. Lin, H.P. Goodkin, A.S. Galanopoulou, C. Bernard, and M. de Curtis, How do we use in vitro models to understand epileptiform and ictal activity? A report of the TASK1-WG4 group of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. *Epilepsia Open*, 2018, 3(4), 460-473
- 17) O. Akman, Y.H. Raol, S. Auvin, M.A. Cortez, H. Kubova, M. de Curtis, A. Ikeda, F.E. Dudek, and A.S. Galanopoulou, Methodologic recommendations and possible interpretations of video-EEG recordings in immature rodents used as experimental controls: A TASK1-WG2 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. *Epilepsia Open*, 2018, 3(4), 437-459
- 18) Aya Kanno, Rei Enatsu, Satoshi Ookawa, Shouhei Noshiro, Shunya Ohtaki, Kengo Suzuki, Yuto Suzuki, Rintaro Yokoyama, Satoko Ochi, Yukinori Akiyama, Takeshi Mikami, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Riki Matsumoto, Nobuhiro Mikuni Interhemispheric asymmetry of network connecting between frontal and temporo-parietal cortices: a cortico-cortical

- evoked potential study. World Neurosurgery. 2018. In press.
- 19) Kikuchi, T, Abekura, Y, Arai, D, Ikeda, H, Funaki, T, Ishii, A, Yoshida, K, Takagi, Y, Miyamoto, S. A Treatment Strategy for Basilar Bifurcation Aneurysm Associated with Moyamoya Disease: A Case Successfully Treated by Combined STA-MCA Anastomosis and Stent-assisted Coil Embolization. Journal of Neuroendovascular Therapy. 2018, in press.
- 20) Matsuo H, Handa T, Tsuchiya M, Kubo T, Yoshizawa A, Nakayama Y, Shiga S, Hitomi T, Adachi S, Date H, Hirai T, Ichiyama S.: Progressive Restrictive Ventilatory Impairment in Idiopathic Diffuse Pulmonary Ossification. Internal Medicine. 2018 Jan. 11
- 21) 田邊 康人,平拓実,下竹 昭寛,井上岳司,粟屋 智就,加藤 竹雄,葛谷 聡,池田昭夫,高橋良輔: 思春期以降もてんかん発作と発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼが併存したPRRT2(*proline-rich transmembrane protein 2*)遺伝子変異の一例, 臨床神経 2019;59;144-148
- 22) 谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫：てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ～大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査～、てんかん研究 2018 ; 35 : 684—692
- 23) 梶川駿介，小林勝哉，宇佐美清英，松本理器，池田昭夫，高橋良輔．前知謬（promnesia）を呈した部分てんかん患者4例の特徴と特異度．臨床神経，58：513 - 516，2018．
- 24) 大井由貴，小林勝哉，人見健文，松本理器，池田昭夫，高橋良輔．皮質ミオクローヌスと歩行恐怖症に低容量ペランパネルが著効したUnverricht-Lundborg病の1例．臨床神経 2018，58: 622-625
- 25) 坂本光弘，松本理器，十川純平，端祐一郎，武山博文，小林勝哉，下竹昭寛，近藤誉之，高橋良輔，池田昭夫．自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱とその有用性の予備的検討．臨床神経 2018，58: 609-616．
- 26) 谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉、下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫：てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ～大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査～．てんかん研究 2018，35: 684-692

G-2 総説 = (review articles)

企画

1. 池田昭夫：特集、てんかん診療 update、Pharma Medica. 36(8), 2018
2. 池田昭夫：特集、日常診療で増えてきた高齢者のてんかん、Geriat. Med. 56(3), 2018
2. 池田昭夫：特集、てんかんをめぐる最近の話題、Bio Clinica, 33(11), 2018

教科書

1. Ikeda A: Subdural EEG in frontal lobe epilepsy. In Invasive studies of the human epileptic brain, edited by Lhatoo S, Kahane P, Luders HO, Oxford Univerisrty Press, pp312-325, 2019

2. 金星匡人、大野行弘、池田昭夫：てんかん発症におけるイオンチャネルおよび受容体の機能異常、パランパネルによるてんかん治療ストラテジー、加藤天美編、先端医学社、1-16、2018
 3. 十川純平、池田昭夫：てんかん、日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019 改訂版、門脇孝、小室一成、宮地良樹監修、
 4. 吉村元、池田昭夫：てんかん、私の治療 2019-20 年度版、監修 猿田享男、北村惣一郎、日本医事新報社、東京、2019 (印刷中)
 5. 十河正弥、池田昭夫：日本臨牀 2019 年増刊「医薬品副作用学 (第3版) 上巻 - 薬剤の安全使用アップデート -」、2019 (印刷中)
- その他総説
1. 村井智彦、人見健文、竹島多賀夫、池田昭夫。てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点・臨床神経生理学の新しい視点から。臨床神経生理学、46(1)、25-32、2018。
 2. 稲田拓、菊池隆幸、小林勝哉、中江卓郎、西田誠、高橋由紀、小林環、永井靖識、松本直樹、下竹昭寛、山尾幸広、吉田和道、國枝武治、松本理器、池田昭夫、宮本享、アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験—課題の抽出と挿入精度向上の検討。脳神経外科、2018、46(10)、917-924
 3. 中谷光良、井内盛遠、前原健寿、池田昭夫、4) Wide-band EEG を用いた焦点診断—グリアとニューロン両者からのアプローチ。脳神経外科、2018、46(4)、339-353
 4. 松本理器、池田昭夫、宮本享：アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験—課題の抽出と挿入精度向上の検討—。No Shinkei Geka、46(10):917-924、2018
 5. 松本理器、下竹昭寛、山尾幸広、菊池隆幸、國枝武治。てんかんの治療戦略：てんかん外科における言語機能温存へ向けた試み。神経心理学 34(2):124-134、2018
 6. 音成秀一郎、池田昭夫：総説 1 . 高齢者のてんかん、特集日常診療で増えてきた高齢者のてんかん、Geriatr. Med. 56 (3): 115-121、2018
 7. 村井智彦、人見健文、竹島多賀夫、池田昭夫。てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点・臨床神経生理学の新しい視点から。臨床神経生理学、46(1)、25-32、2018
 8. 池田昭夫、小林勝哉：特集テーマ、変貌する専門医制度：神経治療を目指す医師のキャリアパス、日本てんかん学会、神経治療学 2018
 9. 三枝隆博、池田昭夫：質疑応答臨床一般 / 法律・雑件、神経内科、てんかん発作への対応、特に使用薬剤は？日本医事新報、4904、56-57、2018
 10. 池田昭夫：総論、てんかんはすべての年齢層に起こる国民病、Bio Clinica、33(11)1018-1019、2018
 11. 音成秀一郎、池田昭夫：てんかんの分類と診断、老年精神医学雑誌 2018 第 29 巻 10 号 p1033-104
 12. 梶川駿介、池田昭夫：フォーラム：第 51 回日本てんかん学会学術集会「Samuel Weibe 先生特別講演：てんかんにおける個別化医療」聴購記、Epilepsy 12:43-48、2018
 13. 行木孝夫、田所智、津田一郎、國枝武治、松橋眞生、松本理器、池田昭夫：てんかん脳波データと非線形時系列解析、数理解析研究所講究録、2018
 14. 池田昭夫：てんかん地域診療連携体制整備事業 1 への取り組み、波 43: 3-8、2019
 15. 池田昭夫：ガイドラインに基づくてんかん診療、Clinician 19、670; 8-14、2019
 16. 吉村元、松本理器、池田昭夫、幸原伸夫：高齢者の意識障害の脳波：臨床神経生理学、特集テーマ：脳波が主役：意識障害・神経救急の診断学、2019 (印刷中)

17. 下竹昭寛,松本理器,人見健文,池田昭夫: 代謝性・中毒性脳症の脳波、特集テーマ:脳波が主役:意識障害・神経救急の診断学、2019 (印刷中)
18. 濱口敏和、池田昭夫: 抗てんかん薬とGABA 作性神経伝達、抑制性神経伝達物質-基礎と臨床、神経内科 2019 (印刷中)
- G-3 シンポジウム、教育講演、特別講演等の講演発表 (分担研究者のみ)
- 国際
- 1) Ikeda A: Interictal slow shifts by macroinvasive electrodes, Consensus for recording and analysis of wide-band EEG in clinical epilepsy, Symposium (Clinical), ACNS Annual meeting, Phoenix, AZ, 11th February, 2017
 - 2) Ikeda A, Matsumoto R, Kobayashi K: Cortico-cortical Evoked Potentials -a practical review, ACNS Annual meeting, Phoenix, AZ, 11th February, 2017
 - 3) Ikeda A: C How do we delineate the source of wide-band EEG data: Epileptic DC shifts and HFO, Biomagnetic Sendai 2017, Luncheon Seminar 4, Sendai, Japan, May 24, 2017
 - 4) Ikeda A: Wide-band EEG by neurons and glia: from clinical observation in epilepsy, Roundtable 2: Epilepsy as a window for Neuroscience Research, International symposium, Problems of Consciousness and Neuropsychiatric Disorders as Network Diseases, Neural Oscillation Conference 2017, June 16-18, 2017, Tokyo,
 - 5) Ikeda A: C EEG and electrophysiological monitoring, 15th Advanced International Epilepsy Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology-6, July 17th – 28th 2017, San Servolo (Venice), Venice International University – International School of Neurological Sciences of Venice, Italy
 - 6) Ikeda A: What to do when nothing works, Surgery and stimulation (including brain stimulation and VNS), M 1 c: Epilepsy, XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-20, 2017
 - 7) Ikeda A: Update on progressive myoclonus epilepsy (PME) , Teaching course 20: Epilepsy-1, Newly developed epilepsy syndrome and treatment, XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-20, 2017
 - 8) Ikeda A: Can infraslow and DC shift improve epilepsy treatment, Beijing Epilepsy and Neurophysiology Summit (BENS2017), September 23, 2017, Beijing
 - 9) Ikeda A: EEG Reading with Master (all diseases, all ages)、2017 EEG Master Class Agenda By TES and ASEPA, Dec 9th, 2017; Taipei, Taiwan
 - 10) Ikeda A: New onset epilepsy syndromes in elderly, Epilepsy across ages: Pediatrics to Geriatrics, 19th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA), Nimhans Convention Centre, Bengaluru, India, 2nd -4th February 2018.
 - 11) Ikeda A: Does AED worsen seizures? 'Adverse events of epilepsy management' 19th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA), Nimhans Convention Centre, Bengaluru, India, 2nd -4th February 2018.
 - 12) Ikeda A: How to predict good responders to vagus nerve stimulation, Beijing International Pediatric Epilepsy Forum (BIPEP) 2018,

- The Presidential Beijing Hotel, Beijing, China. April 14-15, 2018
- 13) Ikedaa: Clinical observation of DC shifts in epilepsy, Symposium Wide-band EEG by Neuron and Glia: From Basic and Clinical Application in Epilepsy, ICCN 2018, Washington DC, USA, May 6, 2018
 - 14) Ikedaa: Neuron, glia, and epilepsy: is it a paradigm shift?, Epilepsy Grand Rounds, University Hospitals, Neurological Institute, School of Medicine, Case Western Reserve University Cleveland, OH, USA, May 7, 2018
 - 15) Ikedaa: Subdurally recorded HFO may represent extracellular or intercellular activity? SIG 1: Clinical and basic researches of EEG (Discussion on the researches of Basic and clinical EEG) 23rd Korean Epilepsy Congress(KEC2018) Seoul, Korea 2018/6/15,16
 - 16) Ikedaa: Epilepsy, neuron and glia: is it a paradigm shifts? Presidential symposium, Issues and advanced Technologies in Epilepsy, 23rd Korean Epilepsy Congress(KEC2018) Seoul, Korea 2018/6/15,16
 - 17) Ikedaa: Generator mechanisms of antagonist of AMPA receptor Paroxysmal depolarization shifts (PDS) vs. AED Spotlight on Perampanel. Eisai Satellite Symposium, evolving landscape in management of epilepsy: experts perspective. 12th AOEC, Bali, Indonesia, 2018/6/29
 - 18) Ikedaa: Development of EEG services: the Japanese experience. CAO A Task Force Session, CAO A's global campaign task force session: improving availability and quality of EEG in the region. 12th AOEC, Bali, Indonesia, 2018/6/29
 - 19) Ikedaa: Biomarkers of epilepsy: what approaches do we have? EEG biomarkers for neuron and glia. 12th AOEC, Bali, Indonesia, Parallel Session. 2018/6/29
 - 20) Ikedaa: CAO A's ongoing project Perampanel on cortical myoclonus. 12th AOEC, Bali, Indonesia, CAO A Research Task Force Session. 2018/6/29
 - 21) Ikedaa: Inflammation and epilepsy. 31st Annual Scientific Meeting of The Hong Kong Neurological Society, Eisai Epilepsy Symposium. 2018/11/3-4
 - 22) Ikedaa: The role of EEG in adult epilepsy care. Teaching course 1-4, AOEC-ASEPA EEG Workshop. 2018/11/8
 - 23) Ikedaa: What do different frequencies and other modalities tell us about MEG's ability to identify the extent of the epileptic zone? AES's 2018 Annual Meeting (New Orleans/USA) MEG/MSI SIG 2018.11.30-12.4
 - 24) Ikedaa: DC shifts are established tool or still research topic ? Concurrent session: SIG. Wide-band EEG for epilepsy: established tool or research topic? 2019 ACNS Annual Meeting Concurrent session:SIG. 2019/2/9
 - 25) Ikedaa: Paroxysmal depolarization shifts (PDS) vs. AED in clinical epilepsy, Unique effects of perampanel on giant SEPs, i.e., paroxysmal depolarization shifts (PDS), Pertinent investigation in epilepsy, 20th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA), New Delhi, India, 8nd -10th March 2019

国内

- 1) 池田昭夫:てんかん性異常と関連脳波所見(初級編)、日本臨床神経生理学学会関連講習会、第11回 脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都
- 2) 池田昭夫: 脳波の時間広域周波数帯域解析の入門、日本臨床神経生理学学会関連講習会、第11回 脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都

- 3) 池田昭夫: 脳波レポートの書き方、日本臨床神経生理学会関連講習会、第11回脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都
- 4) 池田昭夫: 1) てんかんを取り巻く世界の動き、2) てんかんって なーなに?、世界てんかんの日 (IED) 2018 記念イベント、平成30年2月12日、東京
- 5) 池田昭夫: 頭痛診療医に必要な てんかんの知識と鑑別診断: てんかんと片頭痛の興奮性の違いは? 頭痛フォーラム 2018、平成30年2月25日、東京
- 6) 池田昭夫: 難治てんかんの克服を目指したグリア病態研究、大阪薬科大学第1回学術交流シンポジウム、平成30年4月21日(日)高槻
- 7) 池田昭夫: 典型的ビデオ紹介、教育コース、てんかんとは? 第59回日本神経学会 学術大会、平成30年5月24日(木)(札幌)
- 8) Ikeda A: Glia and epileptogenicity from the clinical approach, Symposium 22 New fronteer of epleptogenicity: Translatability between basic and clinical fields, 59th Annual meeting of the Japanese Society of Neurology, May23-26, 2018 (Sapporo) (English Session)
- 9) 池田昭夫: Hands-on 7「脳波」, 第59回日本神経学会学術大会 第15回生涯教育セミナー, 札幌, 2018/5/26.
- 10) Ikeda A: Glia and epileptogenicity from the clinical approach. 59th Annual meeiting of the Japanese Society of Neurology Symposium 22 New fronteer of epileptognicity:Translatability between basic and clinical fields. 2018.5.23-26
- 11) 池田昭夫: グルタミン酸受容体拮抗薬の作用機序-基礎と臨床の trasnlatability-PDS と抗てんかん薬~臨床の立場から~第60回日本小児神経学会学術集会ランチンセミナー14 2018.6.1
- 12) 池田昭夫: てんかん総論と鑑別診断 ベッドサイド診断(問診ポイントなど) てんかん総論と鑑別診断 ベッドサイド診断(問診ポイントなど) 2018.6.4
- 13) 池田昭夫: 意識障害患者の脳波 脳波・てんかん講義シリーズ 2018 2018.6.6
- 14) 池田昭夫:急性発作性の運動異常症てんかん関連運動異常および PKC: てんかん発作との類似点と鑑別 第12回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres スпонサードセミナー8 2018/7/5
- 15) 池田昭夫:てんかんの分類と診断(池田昭夫) (他講演者分あり) 第7回サマーてんかんセミナー(東京) 2018/9/2
- 16) 池田昭夫:近畿成人てんかんセミナー 近畿成人てんかんセミナー 2018/10/6
- 17) 池田昭夫:グルタミン酸と AMPA 受容体-基礎と臨床の trasnlatability-発作原性、てんかん原性と PDS: 臨床的視点 第52回日本てんかん学会(横浜)共催シンポジウム1 2018/10/28
- 18) 池田昭夫: 生き生きとしたてんかん医療 地域連携とてんかん診療拠点の役割 日本てんかん学会のミッション: てんかん診療の多様性に対しての均てん化への方策 第52回日本てんかん学会(横浜)企画セッション2 2018/10/28
- 19) 池田昭夫: Clinical EEG in 21st century:a research topic or tool? 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 Special symposium:The upcoming 90th Anniversary in 2019 of Berger's discovery of EEG (東京) 2018/11/8-11
- 20) 池田昭夫:診療ガイドライン 2018 に基づく、てんかんの診療と治療 第20回ニューロトピックス 21「てんかん」(東京)2018/11/13
- 21) 池田昭夫:一般診療における脳卒中とてんかんの鑑別診断 第25回東播磨脳卒中フォーラム(明石) 2018/11/15
- 22) 池田昭夫: 講義 7 低周波成分脳波・頭蓋内脳波総合 講義 7 低周波成分脳波・頭蓋内脳波総合 2019/11/17-18
- 23) 池田昭夫: A03:ヒト脳発振現象の直接記録 ヒト脳からの実記録データと脳機能作動原理の解明 「オシロロジー」

- 2018 年度第 2 回領域会議（東京）
2018/12/15
- 24) 池田昭夫: Session 2 てんかん発作発現メカニズム-up to date グリア・ニューロンからみた発現メカニズム～電気生理学的および臨床的アプローチ～グルタメート カンファランス（東京） 2019/2/3
- 25) 池田昭夫: てんかんは治る病気です, てんかんは治る病気です 2018 年度 脳波・てんかん講義シリーズ 2019/2/11
- 26) 池田昭夫: てんかん総論と鑑別診断 ベッドサイド診断（問診のポイントなど）＝
- 感度と特異度を常に意識する 第 4 回 脳神経内科研修セミナー
- 26) 池田昭夫: てんかんと頭痛, てんかんと片頭痛の興奮性の違いは？ 第 19 回埼玉頭痛研究会 学術研究会 2019/2/15
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

稀少てんかん症候群あるいはてんかんの稀少原因疾患を有する患者の臨床データレジストリを継続し、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターからの登録数は1194名であった。ドラベ症候群の登録は当院からは53名で、レジストリ全体からの登録93名のうち5割強を占めていた。ドラベ症候群疑いの症例の中には最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例が2例あり、ドラベ症候群の鑑別診断・診断基準の再検討が必要であると考えられた。稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、各てんかん症候群・原因疾患ごとの詳細な検討や二次調査への利用につなげていく予定である。

A. 研究目的

てんかんの稀少原因疾患もしくは稀少てんかん症候群を有する患者の臨床情報を集積し、稀少てんかんの実態を把握する。ドラベ症候群については、その診断基準の妥当性を再検討するために、ドラベ症候群疑いで当院を受診したものの、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例を検討する。

B. 研究方法

21の稀少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースへのデータ入力を継続した。
（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機

構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

2019年3月31日現在で登録されている2288人のうち、当院からの登録は1194名であった。ドラベ症候群は、当院からの登録は53名で、当班全施設からの登録93名の5割強を占めていた。

ドラベ症候群の疑いで当院を受診し、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例の中に、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん(CSWS)の患者がいた。これらの症例では、発熱もしくは入浴による発作誘発が顕著ではなかった。

2017年度に本研究班で調査したドラベ症候群の各種てんかん発作の経年的変化と各種福祉制度の利用状況について2018年11月30日-12月3日に米国ニューオリンズで行われたアメリカてんかん学会総会において発表した。

D. 考察

稀少てんかん登録システムへの登録は研究班全体としては増えつつあるが、当院からの登録は減ってきている。これは、通院中の患者については概ね登録を終えてきているためと考えられた。今後も新規症例の登録を継続するが、今後は本研究の登録情報を生かして各てんかん症候群・原因疾患ごとに掘り下げた2次調査などの研究への発展が必要である。

ドラベ症候群の鑑別診断として、複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児両性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群を挙げてきたが、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん（CSWS）なども追加する必要がある。

E. 結論

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、各てんかん症候群・原因疾患ごとの詳細な検討や二次調査への利用が必要である。ドラベ症候群でも鑑別診断と診断基準の再検討が必要であり、そのために稀少てんかんレジストリ研究の登録症例の検討が有用である。

F. 健康危険情報

本研究は介入研究ではないので、健康に危険が及ぶことはなかった。

G. 研究発表

論文発表

1. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Katsumi Imai, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose,

Yushi Inoue. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* in press.

2. Yanagishita T, Yamamoto-Shimojima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T. Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBX028 are clinically recognizable: The first case from Japan. *Brain Dev.* 2019 Jan 8. pii: S0387-7604(18)30389-9. doi: 10.1038/s41439-018-0020-z. eCollection 2018.
3. Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var.* 2018 Jul 19;5:18. doi: 10.1038/s41439-018-0020-z. eCollection 2018.
4. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure.* 2019; 65: 118-123.
5. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug

- monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019; 21: 48-54.
6. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy. *Seizure.* 2018; 63: 85-90.
 7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit.* 2018; 40: 725-729.
 8. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2019; 41: 77-84.
 9. Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y. Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities. *Brain Dev.* 2018; 40: 601-606.
 10. 今井克美. ACTH療法, 食事療法 - ケトン食などのてんかん食. *Pharma Medica.* 36: 49-53, 2018.
 11. 今井克美. 「指定難病ペディア 2019」ドラベ症候群、日本医師会雑誌特別号 2019年6月15日刊行予定、印刷中.
 12. 今井克美. Q25 食事療法はどのように行われますか? 谷口豪、西田拓司、廣實真弓編「てんかん支援 Q&A-リハリ・生活支援の実践」pp66-67、医歯薬出版株式会社、東京、2018年6月1日発行.
- 学会発表
1. Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hitoshi Ikeda, Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue. Questionnaire survey of seizures and medical treatment on patients group with Dravet syndrome in Japan. 38th annual meeting of AES, Nov 30th to Dec 4th 2018, New Orleans, USA.
 2. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y, Identification of risk factors for hyponatremia in adult Japanese epilepsy patients, 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30-Dec 4, 2018, New Orleans, USA.
 3. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring of perampanel 12th Asia Oceania Epilepsy Congress, June 28 -July 01, 2018, Bali, Indonesia
 4. Taikan Oboshi, Yukitoshi Takahashi, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Mituhiro Kato. Epileptic spasms in five children carrying WDR45 mutations, International Symposium on Severe Infantile Epilepsy Treatment, Sep, 20-22, 2018. Rome, Italy.
 5. 森岡景子、高橋幸利、臼井大介、東本和

- 紀、大星大観、向田壮一、木村暢佑、植田佑樹、山口解冬、大谷英之、今井克美、重松秀夫、井上有史、加藤光広、山本俊至。CDKL5 遺伝子異常による難治てんかん 10 例の検討：てんかん発作の特徴。第 60 回日本小児神経学会学術集会 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日。千葉。
6. 堀野朝子、高橋幸利、北原光、長瀬朋子、森岡景子、大松泰生、小池敬義、吉富晋作、山口解冬、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、井上有史、Epileptic spasms を有する症例における発達予後：GluN2B 抗体との関連。第 60 回日本小児神経学会学術集会。2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日。千葉。
7. 山口解冬、九鬼一郎、束本和紀、渡辺陽和、堀野朝子、吉富晋作、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、高橋幸利、臼井直敬、松田一己、井上有史。FCD Type 1 は MRI で「見える」か？ 第 60 回日本小児神経学会学術集会。2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日。千葉。
8. 山口解冬、九鬼一郎、束本和紀、渡辺陽和、高山留美子、吉富晋作、池田浩子、今井克美、重松秀夫、高橋幸利、近藤聡彦、臼井直敬、松田一己、鳥取孝安、井上有史。FCD Type1 の 18-FDG PET 所見。第 52 回日本てんかん学会学術集会。2018 年 10 月 25-27 日。横浜。
9. 吉富晋作、山口解冬、今井克美、高橋幸利、井上有史。Dravet 症候群患者に対するペランパネル使用経験 第 52 回日本てんかん学会学術集会 2018 年 10 月 25-27 日。横浜。
10. 今井克美。てんかん・神経専門病院として参加する、病病連携による結節性硬化症の包括的医療 第 60 回日本小児神経学会学術集会 共催シンポジウム。2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日。東京。
11. 今井克美。West 症候群の ACTH 療法開始までの期間とその治療 第 60 回日本小児神経学会学術集会 ディベートディスカッション 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日。東京。
12. 今井克美。てんかん症候群・関連疾患とケトン食療法。第 52 回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム 3。2018 年 10 月 25-27 日。横浜。
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

てんかんの死因に関する横断調査

研究分担者 神 一敬 東北大学大学院てんかん学分野 准教授

研究要旨

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする、SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とした横断研究である。研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。死因、突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節、剖検の有無・種類、背景情報を診療録から取得、遺族・同居人などから聴取する。これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行う。また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行う。

A．研究目的

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする。SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする。

B．研究方法

2018年3月から2021年3月までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得する。また、遺族、同居人などに電話連絡し、下記の追加情報を聴取する。

カルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、

最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行う。また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行う。

（倫理面への配慮）

死亡例の登録であり本人からの同意は得られないため、ホームページでオプトアウトの機会を保障する。

C．研究結果

2018年3月より症例登録が開始され、2018年12月時点で11例（23～67歳、男7例・女4例）の登録が完了している。死因の内訳はSUDEP 5例、病死 3例、溺死（入浴中・浴槽内） 1例、自殺 1例、その他 1例である（資料）。

D．考察

登録症例数が少ないので、まだ考察できない。十分な症例数が登録された段階で考察を加える。

E．結論

登録症例数が少ないので、まだ結論は出ていない。十分な症例数が登録された段階で考察を加えて結論を出す。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1．論文発表

なし。

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1．特許取得

なし。

2．実用新案登録

なし。

3．その他

なし。

資料1-1

ミ
ニ

症例番号	死因	死亡時の状況	死亡場所	発症年齢	死亡時年齢	性別	てんかん分類	発達遅滞	主な発作型	全発作頻度
1	てんかん以外による病死	不明	病院・施設	0	44	男性	症候性全般	あり	GTCS (sGTCSを含む)	年に1~11回
2	上記以外の突然死 (SUDEP)	その他	自宅	16	23	男性	特発性全般	なし	GTCS (sGTCSを含む)	年に1~11回
3	上記以外の突然死 (SUDEP)	おそらく睡眠中	自宅	0	24	男性	不明	あり	CPS/Absence	週に1~6回
4	その他	歩行中・活動中	その他	8	55	男性	症候性局在関連	なし	SPS	月に1~3回
5	てんかん以外による病死	その他	病院・施設	0	54	女性	症候性局在関連	あり	GTCS (sGTCSを含む)	年に1回未満
7	上記以外の突然死 (SUDEP)	おそらく睡眠中	病院・施設	50	56	男性	不明	あり	Myoclonic	日に1回以上
8	てんかん以外による病死	不明	病院・施設	12	67	女性	症候性全般	あり	Tonic/Atonic/Astatic	日に1回以上
9	溺死	入浴中(浴槽内)	自宅	35	37	女性	症候性局在関連	なし	CPS/Absence	年に1~11回
10	上記以外の突然死 (SUDEP)	おそらく睡眠中	自宅	40	63	男性	症候性局在関連	なし	CPS/Absence	週に1~6回
11	上記以外の突然死 (SUDEP)	歩行中・活動中	自宅	26	48	女性	症候性局在関連	あり	GTCS (sGTCSを含む)	年に1回未満
12	自殺	歩行中・活動中	自宅	11	49	男性	症候性局在関連	なし	SPS	年に1~11回

資料1-2

症例番号	GTCS (含sGTCS) の頻度	てんかん重複の既往	最終発作からの期間	抗てんかん薬服用数	抗精神病薬	ベンゾジアゼピン系薬剤	同居人	ベッドパートナー	剖検	剖検の種類	死亡時の姿勢	入浴頻度	入浴中の同伴者	死亡時の季節
1	年に1~11回	不明	不明	4	不明	不明	あり	不明	なし		不明	不明	不明	12月-2月
2	年に1~11回	なし	1週間~1ヶ月	2	なし	なし	あり	なし	なし		座位	不明	不明	3月-5月
3	年に1回未満	あり	1日~1週間	5	なし	あり	あり	なし	なし		腹臥位	毎日	あり	6月-8月
4	なし	なし	不明	4	なし	なし	あり	なし	なし		不明	不明	なし	6月-8月
5	年に1回未満	あり	1年以上	2	なし	なし	なし	なし	なし		仰臥位	週1~3日	あり	6月-8月
7	なし	なし	1日未満	3	なし	なし	なし	なし	あり	病理解剖	側臥位	週1~3日	あり	3月-5月
8	なし	あり	1日未満	3	なし	あり	あり	なし	なし		不明	不明	あり	9月-11月
9	年に1回未満	なし	1日未満	1	なし	なし	あり	なし	なし		仰臥位	毎日	なし	3月-5月
10	年に1回未満	なし	1週間~1ヶ月	3	なし	なし	あり	あり	あり	行政解剖	仰臥位	毎日	なし	3月-5月
11	年に1回未満	なし	1年以上	4	なし	あり	あり	あり	なし		不明	毎日	なし	9月-11月
12	年に1回未満	なし	1ヶ月~1年	2	なし	なし	あり	不明	なし		立位	不明	不明	3月-5月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究における統計解析

研究分担者 嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

疾患登録に2018年11月30日までに登録された対象者数は2160人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが953人と最も多く（44.1%）、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が261人（12.1%）であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1218人（56.4%）を占めた。

限局性皮質異形成は135人含まれていた。限局性皮質異形成II型のてんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするための限局性皮質異形成II型のてんかん発作の前向きコホート研究において、統計解析計画を設定した。

A．研究目的

疾患登録は2014年から登録を継続しており、全体及び疾患分類別の患者数や実態把握、死亡率の推定を行う。

限局性皮質異形成II型のてんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするため、前向きコホート研究において、統計解析計画を作成する。

B．研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患等の頻度分布を算出する。2018年11月30日までに登録された疾患登録のデータを用いて、解析を実施する。

2) 限局性皮質異形成II型のてんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするため、前向きコホート研究において、統計解析計画を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

C．研究結果

1) 解析対象者数は疾患登録 2160 人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値 3 歳（範囲：0 ～ 80 歳）であり、1 歳未満が 751 人（34.8%）であった。男性が 1106 人（51.2%）であった。30 の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが 953 人と最も多く（44.1%）、次に West 症候群（點頭てんかん）が 304 人（14.1%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが 184 人（8.5%）、その他の全般てんかんが 102 人（4.7%）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）93 人（4.3%）であった（表 1）。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が 261 人（12.1%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が 1218 人（56.4%）と多かった（表 2）。限局性皮質異形成は 135 人含まれていた。登録例のうち 20 人の死亡があっ

た。

4人において診断の移行が確認された。早期ミオクロニー脳症から West 症候群へ、West 症候群から Rett 症候群へ、その他の焦点てんかんから徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症へ、その他の焦点てんかんから Landau-Kleffner 症候群への移行であった。

2) 治験は単群試験のデザインであり、外部対照群と比較して治験薬の有効性を評価するために前向きコホート研究を設定した。疾患登録に登録され、限局性皮質異形成 II 型である患者を対象とした。治験とあわせ、主要評価項目は6か月後における28日当たりの部分発作(二次性全般化発作を含む)の発現頻度のベースラインからの減少率とした。

D. 考察

本研究は、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、2014年から状況の把握を継続している。疾患登録の集計では、幅広い年齢層からの登録があり、希少難治性てんかんの乳児期に多く発症し、その後継続していく様子が捉えられた。

治療法開発が進みにくい希少疾患ではレジストリを効率的に活用することが望まれる。現在、今回のレジストリに含まれている疾患である限局性皮質異形成 II 型の患者において、てんかん発作に対する治療薬開発のための臨床試験が開始された。その外部対照群とするために、前向きコホート研究を設定し、開始された。また、てんかんの死因に関する横断調査も実施中である。希少難治性てんかんの

臨床病理像に関する多施設共同観察研究も開始された。

今後も、この疾患登録を利用した病態解明や、特定の疾患群における治療法開発への積極的な活用を検討していきたい。

E. 結論

2018年11月30日までに疾患登録には希少難治性てんかんの30の症候群から2160人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患を把握した。疾患レジストリを活用した治験が開始され、その外部対照群となるよう前向きコホート研究における統計解析計画を設定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 疾患登録の症候群

症候群	N	%
その他の焦点てんかん	953	44.1
West 症候群（點頭てんかん）	304	14.1
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	184	8.5
その他の全般てんかん	102	4.7
Dravet 症候群（乳児重症ミオクローニーてんかん）	93	4.3
Lennox-Gastaut 症候群	77	3.6
視床下部過誤腫による笑い発作	72	3.3
その他の未決定てんかん	52	2.4
特発性全般てんかん症候群	52	2.4
Rett 症候群	40	1.9
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	37	1.7
進行性ミオクローヌステんかん	31	1.4
大田原症候群	25	1.2
Angelman 症候群	23	1.1
Rasmussen 症候群	22	1.0
環状 20 番染色体症候群	17	0.8
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	16	0.7
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	13	0.6
Aicardi 症候群	9	0.4
PCDH19 関連症候群	6	0.3
新生児てんかん	6	0.3
高齢（初発）てんかん	5	0.2
自然終息性（良性）小児てんかん	5	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.2
ミオクローニー欠神てんかん	3	0.1
非進行性疾患のミオクローニー脳症	3	0.1
早期ミオクローニー脳症	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
家族性てんかん症候群	1	0.1
反射てんかん症候群	1	0.1
合計	2160	100.0

表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患	N	%
皮質発達異常による奇形	261	12.1
腫瘍に帰するてんかん	165	7.6
神経皮膚症候群	122	5.7
原因疾患なし	90	4.2
感染症に帰するてんかん	75	3.5
低酸素性虚血性疾患	68	3.2
脳血管障害に帰するてんかん	49	2.3
免疫介在性てんかん	35	1.6
外傷に帰するてんかん	31	1.4
変性疾患	16	0.7
糖代謝異常症	9	0.4
ミトコンドリア病	7	0.3
アミノ酸代謝異常症	4	0.2
ライソゾーム病	4	0.2
その他の代謝障害	3	0.1
脂肪酸代謝異常症	1	0.1
神経伝達物質異常症	1	0.1
銅代謝異常症	1	0.1
上記に当てはまらない原因疾患	475	22.0
不明	743	34.4
合計	2160	100.0

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 柿田明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかん患者のレジストリ構築を推進する目的で、難治てんかん患者のてんかん原性焦点脳組織に対する病理組織学的診断を進めた。その診断対象は、全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出された脳組織である。その情報を本事業のレジストリ登録に反映させるため、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」を開始した。これにより、RES-R登録症例の病理中央診断を行う体制が整った。本研究事業にあたり、本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要な9書類：(1)研究計画書、(2)患者さんご家族の方への説明書、(3)同意書、(4)統計解析計画書、(5)検体送付手順書、(6)新潟大学倫理審査申請書、(7)新潟大学倫理承諾書、(8)症例報告書見本、(9)中央診断結果報告書見本、を作成し各班員に公開した。病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要である。本事業病理レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考える。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本調査研究班の目的は、先に構築した全国規模の「稀少てんかんレジストリ」を推進し、その成果をもとに、指定難病および類縁疾患について、診断基準等の策定と関連研究基盤の整備を進めることにある。

本分担研究の目的は、全国各地のてんかんセンター等からの依頼を受け、難治てんかん原性脳病巣に対する外科的摘出組織に対し、正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリ登録し、またその情報を臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。

昨年度までの成果をもとに、本年度は、

「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」を開始した。

B. 研究方法

本研究事業開始以降、病理組織診断依頼を受けた症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin染色、Klüver-Barrera染色、GFAP免疫染色、Neu-N免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、それが可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。またその一部を使って、FCD type IIの原因遺伝子を検討した。

名古屋医療センターの専門スタッフと協議を重ね、病理データベースの開発を進めた。（倫理面への配慮）

新潟大学倫理審査状況及び利益相反等の

管理について：新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究（本研究事業）に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得ている（学長印：平成31年3月4日付）。

C. 結果

対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期に発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。

「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」開始にあたり、本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要書類を作成し班会議で公開した。

- (1) 研究計画書JRESG-RES-P17 PRT v1
- (2) 説明書JRESG-RES-P17 ICF v1
- (3) JRESG-RES-P17 同意書最終
- (4) JRESG-RES-P17 SAP v0.1統計解析最終
- (5) JRESG-RES-P17 検体送付手順書 v1
- (6) JRESG-RES-P17倫理審査申請書最終
- (7) 井上班 倫理承諾書 新潟大学 approve-12
- (8) 症例報告書見本
- (9) 中央診断結果報告書見本
- (10) 2018/11/07 付 RES-P 開始通知メール

本年度は、本研究班班員が所属する複数の施設から、新たに病理組織診断依頼を受けた。

D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例は総数で1200例を超えた。その多くは、本研究事業が対象疾患としている希少疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業レジストリに病理診断名を直接入力することは、患者情報保護とレジストリへのアクセス権、加筆修正権の観点から難しい。そのことから、本研究代表（井上先生）と、名古屋医療センターのスタッフのご協力とご指導を頂き、病事情報を入力する独自のデータベースを構築したものである。次年度は、本研究班員が所属する各施設において、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」についての倫理承認を取って頂き、順次、登録を進める計画である。

病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考える。

E. 結論

全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出された脳組織を対象に、その病理組織学的情報をレジストリ登録する事業：「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」を開始した。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the *FGFR1* tyrosine kinase domain in

- dysembryoplastic neuroepithelial tumors. J Neurooncol, in press.
- 2) 張 璐、田中英智、柿田明美. 病理所見を理解する基礎 - 海馬硬化 - てんかんのわかり易く理解するための神経科学 . てんかん研究 2019; 39 (3): 664-666.
 - 3) 北浦弘樹、柿田明美 . AMPA 型グルタミン酸受容体の構造とシナプス伝達機構 . ペランパネルによるてんかんの治療ストラテジー . 先端医学社 . 2019. pp. 17-21.
 - 4) Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shizimu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Lino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents. Cell Rep 2018; 24 (8): 2196-2210.e9.
 - 5) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis. 2018; 29: 38-46.
 - 6) 北浦弘樹、柿田明美 . フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析 . Clin Neurosci 2018; 36 (8): 970-972.
 - 7) Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Yurino H, Higasa K, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Nakamoto F, Kanda J, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kurohane Y, Hasegawa N, Kanazawa N, Kondo T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Sakiyama Y, Ohtsuka M, Ueki A, Kaida K, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Kira J, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Intronic TTTCa and TTTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy. Nat Genet 2018; 50 (4): 581-590.
 - 8) Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H. Biallelic variants in *CNPY3*, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet 2018; 102 (2): 321-329.
 - 9) Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M. Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background. Neuropathology 2018; 38 (3): 300-304.
 - 10) Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and *MNI* rearrangement. Brain Pathology 2018; 28 (5): 684-694.
 - 11) Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H. Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection. Brain

2. 学会発表

- 1) 斎藤良彦, 須貝研司, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 佐藤典子, 柿田明美, 齊藤祐子, 大槻泰介, 岩崎真樹, 佐々木征行 .MRI病変の指摘がないが機能画像等により焦点切除術を行った小児てんかん患者の臨床的特徴 . 第60回小児神経学会 .2018年5月3日 .幕張 .
- 2) 老谷嘉樹、木村有喜男、須貝研司、齊藤祐子、池谷直樹、岩崎 真樹、竹下絵里、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、柿田明美、佐藤典子、佐々木征行 . 限局性皮質異形成でT1強調高信号を呈した症例の検討 . 第60回小児神経学会 . 2018年5月3日 . 幕張 .
- 3) Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. Biallelic variants in CNPY3, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. 第41回日本神経科学大会 . 2018年7月26-29日 .
- 4) Kato M, Mutoh H, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. Biallelic variants in CNPY3 cause West syndrome with hippocampal malrotation and characteristic fast waves. 13th European Congress on Epileptology . 2018年8月26日 .
- 5) Tainaka K, Saito R, Kakita A. Development of 3D neuropathology based on tissue clearing technique. ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 6) Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A. Comprehensive analysis of protein expression profiles in sclerotic hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 7) Kitaura H, Shiroku H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTLE . ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 8) 白水洋史 ,北浦弘樹 ,増田 浩 ,伊藤陽祐 ,東島威史 ,福多真史 ,亀山茂樹 ,柿田明美 . 局性皮質形成異常における確実な病理診断を考慮した脳回切除術 . 日本てんかん学会 . 2018年10月25日 . 横浜 .
- 9) 橋本聡華, 稲次基希, 折原あすみ, 山内崇弘, 清水一秀, 前原健寿, 吉村優里, 永森千寿子, 原恵子, 赤座実穂, 中谷光良, 井内盛遠, 梶川俊介, 小林勝哉, 大封昌子, 十川純平, 村井智彦, 池田昭夫, 柿田明美 . 当院における長時間皮質脳波および術中間欠期脳波に対するWideband EEG解析 . 第77回日本脳神経外科学会 . 2018年10月11日 . 仙台 .
- 10) Maehara T, Inani M, Hashimoto S, Kakita A, Ikeda A. Multi-institutional study of

- epilepsy and glia in Japan. 12th AESC .
2018年10月27日 . Bali .
- 11) 橋本聡華、稲次基希、前原健寿、原恵子、
中谷光良、井内盛遠、池田昭夫、金澤恭子、
岩崎真樹、渡辺裕貴、白水洋史、臼井直敬、
井上有史、柿田明美 . 発作時脳波に対するWideband EEG解析の有用性の検討 . 第42回
日本てんかん外科学会 .
2019年1月24日 -25日 . 東京 .
- 12) 伊藤陽祐、福多真史、増田浩、白水洋史、
東島威史、平石哲也、北浦弘樹、松澤等、
柿田明美、藤井幸彦 . 比較的高齢で発症したFCD type IIbの1手術例 . 第42回日本て
んかん外科学会 . 2019年1月24日 -25日 . 東
京 .
- 13) 北浦弘樹、福多真史、藤井幸彦、柿田明
美 . シンポジウム2: てんかん原性の可視化 .
切除焦点組織内に置けるてんかん原性の可
視化 . 第42回日本てんかん外科学会 . 2019
年1月24日 -25日 . 東京 .
- 14) 林良子、青天目信、中井理恵、谷河純平、
富永康仁、下野九理子、柿田明美、大園恵
一 . ウエスト症候群を発症し、焦点発作が
難治に経過したsolitary tuberの1例 . 大阪
てんかん研究会 .
2019年1月 .
- 15) 柿田明美 . てんかん原性脳病巣の病態病
理 : 外科標本の解析から . 第42回日本てん
かん外科学会 . 2019年1月24日 . 東京 .
- 16) 柿田明美 . 難治てんかん原性脳病巣の
病態病理 : 外科病理標本の解析 . 日本解
剖学会神経解剖懇話会 . 2019年3月26
日 . 新潟 .
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究

研究分担者 加藤光広 昭和大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成を計画した。症状的に重複する「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」を参照し、既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎に診断・分類、鑑別、検査、治療、その他についてCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは困難である。限られた資源を活用しMINDSの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

研究協力者小倉 加恵子 ポバース記念病院
小児神経科

A．研究目的

平成27年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、当初の110疾病から同年7月に196疾病が指定難病の対象に追加され、Aicardi症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)が新たに指定難病に指定された。指定前の研究班（「Aicardi症候群の遺伝的要因の実態」平成22~24年度 研究代表者 三宅紀子、「脳形成異常発生機序に関する臨床的・基礎的研究」平成8~10年度 研究代表者 島田司巳、「胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成」平成21~23年度 研究代表者 山崎麻美、「孔脳症の遺伝的要因の解明」平成22~24年度 研究代表者 才津浩智、「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」平成23~25年度 研究代表者 加藤光広）による調査に基づき一定の診断基準と重症度分類が作成されたが、診断プロセスや診断後の診療

方針について明確な記述はない。希少疾患であるが故に医師個人の経験の蓄積は限られており、標準的な診療方針を確立し、診療ガイドラインを策定するためには既報告の文献調査と症例登録による臨床情報の蓄積と解析が必要である。臨床情報の蓄積については、本研究班によるレジストリRES-R登録が進んでいる。診療ガイドライン策定のために、本年度は3疾患についてのクリニカルクエスションを作成し、次年度にシステムティックレビューを行い、診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

診療ガイドラインの作成方法を記述したもののとして、公益財団法人 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部によって発行されたEBM普及推進事業Medical Information Network Distribution Service (MINDS)診療ガイドライン作成マニュアル（現在Ver.1.1 2014年7月23日）がある。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺はいずれも（特に前二者）てんかんの併発が特徴である。てんかんの診療ガイドラインについては、日本神経学会が日本

てんかん学会、日本神経治療学会および日本小児神経学会の協力により2010年に「てんかん治療ガイドライン2010」を作成し、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会、日本小児神経学会および日本神経治療学会の協力により2018年に「てんかん診療ガイドライン2018」を作成し公表されている。また、先天性核上性麻痺は脳性麻痺と分類されることもあり、治療方法は脳性麻痺に準ずる。脳性麻痺の診療ガイドラインについては、日本リハビリテーション医学会が2009年に「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第1版）」を作成し、2014年には第2版が公表されている。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成にあたっては、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」が適応できる項目CQが多いことが予想される。本研究では、Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺のCQ作成に際し、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」のCQの適応の可否を判断し、適応できない項目については、新たなCQを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会（平成24年度第71号）と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査（申請番号 第220号）および昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会（承認番号1971号）の承認を得て行った。

C．研究結果

新たに作成した Aicardi 症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の CQ は以下の通りである。

Aicardi 症候群

診断・分類、鑑別：

Aicardi 症候群と鑑別されるべき疾患はなにか

Aicardi 症候群の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

Aicardi 症候群における脳波検査の意義はなにか

Aicardi 症候群に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

Aicardi 症候群のてんかん発作での選択薬はなにか

Aicardi 症候群における外科治療の適応はなにか

その他：

Aicardi 症候群における遺伝相談はどのように行うか

神経細胞移動異常症

診断・分類、鑑別：

神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか

神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか

神経細胞移動異常症に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか

神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか

その他：

神経細胞移動異常症における遺伝相談はどのように行うか

先天性核上性球麻痺

診断・分類、鑑別：

先天性核上性球麻痺と鑑別されるべき疾患はなにか

先天性核上性球麻痺の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

先天性核上性球麻痺に必要な脳形態画像検査はなにか

先天性核上性球麻痺に必要な電気生理学的検査はなにか

治療：

先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害への対応はどう進めれば良いか

先天性核上性球麻痺の嚥下障害の治療はどうするか。

D．考察

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルでは、診療ガイドライン作成プロセスの不偏性を担保するために、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームの三層構造の担当組織の設置を提案している。ガイドライン統括委員会は、作成に関わる委員会の設置、予算の決定などの意思決定を担う。ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン作成の企画書ともいえるスコープを作成し、診療ガイドラインが取り上げるべき問題（クリニカルクエスチョンCQ）を決定する。また、システムティックレビューの結果を受けて推奨を作成して診療ガイドライン草案を作成する。システムティックレビューチームは、各CQに対して、既存のシステムティックレビュー論文の採用、海外の診療ガイドラインの適応の可否を判断し、既存で不足な場合は新たにシステムティックレビューを実施する。さらに、外部評価委員会を編成し、診療ガイ

ドラインの草案を第三者の立場で評価・助言を受けることを提案している。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインについてもMinds診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて診療ガイドラインを作成するのが理想的ではあるが、上記の三層構造の担当組織を独立して設置することは予算上容易ではない。三疾患の主要症状は、てんかんや脳性麻痺と重なり、「てんかん診療ガイドライン2018」「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」で取り上げられているCQと重複するものが多かった。今回作成した疾患特異的なCQについては、本研究班の班員および研究協力者の協力を得てシステムティックレビューとガイドラインの草案作成を進めたい。外部評価委員会には本研究班全体の他に、患者団体の代表にも参画いただき、評価助言をもとに修正し、最終的な診療ガイドラインを作成することが望ましい。

E．結論

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成を計画した。症状的に重複する既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎にCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も関与する専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは現実的に困難である。限られた人員と予算の範囲でMINDSマニュアルの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Kato M, Moriyama K, et al. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the *TUBA1A* gene. *Brain Dev* 2018;40:819-823.
 - 2) Mutoh H*, Kato M*, Akita T*, et al. Biallelic Variants in *CNPY3*, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2018;102:321-329. (*co-first author)
 - 3) Miyatake S, Kato M, Sawaishi Y, et al. Recurrent *SCN3A* p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria. *Ann Neurol* 2018;84:159-161.
 - 4) Akita T*, Aoto K*, Kato M*, et al. *De novo* variants in *CAMK2A* and *CAMK2B* cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:280-296. (*co-first author)
 - 5) 加藤光広：新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常．日本周産期・新生児学会雑誌，53(5):1250-1253, 2018
 - 6) 加藤光広：大脳皮質形成異常．「小児内科」「小児外科」編集委員会共編，小児疾患の診断治療基準第5版 小児内科増刊号．東京：東京医学社；2018:708-709
- CNPY3 cause West syndrome with hippocampal malrotation and characteristic fast waves. 13th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria August 26-30, 2018
- 2) 加藤光広：遺伝性に見えない脳形成異常の画像と分子病態．第77回日本医学放射線学会総会：横浜 2018年4月15日

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato, Hiroki Mutoh, Tenpei Akita, Takuma Shibata, Hiroyuki Wakamoto, Hiroko Ikeda, Hiroki Kitaura, Kazushi Aoto, Mitsuko Nakashima, Tianying Wang, Chihiro Ohba, Satoko Miyatake, Noriko Miyake, Akiyoshi Kakita, Kensuke Miyake, Atsuo Fukuda, Naomichi Matsumoto, Hiroto Saito: Biallelic variants in

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 川合謙介 自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、外科的治療に注目して新知見を集積した。また、手術例に関する疫学的データを入手すべく日本脳神経外科学会と連携を図った。

A．研究目的

本分担研究は、限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて全国規模で症例を集積し、追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的根拠を得ることを目的とする。

B．研究方法

- 1) 国際基準の改訂や新知見の報告等、診断基準や診療ガイドラインを改訂する。
- 2) レジストリ登録を推進する。
- 3) 日本脳神経外科学会、日本てんかん外科学会と連携して外科治療を行われた症例の解析を行う。

C．研究結果

- 1) 診断治療が困難とされる頭頂葉内側病変（限局性異形成を含む）による難治性てんかんに対して離断手術が有効であることを示した（文献1）。
- 2) 切除手術が困難な難治性てんかんに対する新型迷走神経刺激療法の効果や本邦未導入のニューロモデュレーション治療の可能性を示した（文献3）。
- 3) 日本脳神経外科学会に対して、悉皆型症例登録JNDの二次利用について確認した。1年目の登録が終了し、これから検討項目を明かにする段階であり、限局性皮質異形成に関す

る二次利用も検討対象となる旨の回答を得た。

D．考察

本レジストリ登録症例における限局性皮質異形成の臨床所見は、ほぼ前年度の文献的考察において得られたものと同等であった。手術例に関する日本脳神経外科学会データベースの二次利用については引き続き検討が必要である。

E．結論

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録を進めるとともに新知見を集積し、手術例に関する疫学的データについて日本脳神経外科学会と連携を図った。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1. 論文発表、著書

Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, et al. D isconnection surgery for intractable epilepsy with a structural abnormality in the medial posterior cortex. World Neurosurg 116:e577-e587, 2018
Ishishita Y, Kawai K (10人中6番目), et

al. Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study. Human Brain Mapp 128(4), Epub 2018/10/26, 2018
Ibayashi K, Kawai K (7人中6番目), et al. Decoding speech with integrate hybrid signals recorded from the human ventral motor cortex. Front Neurosci 12;221:2018

中嶋剛, 川合謙介. 小児てんかんに対する外科治療. 小児科臨床 71:1677-1683,2018
中嶋剛、川合謙介。難治てんかんの外科治療。小児科診療 81;55-59:2018

山本貴道, 川合謙介ほか:難治性てんかんに対する発作感知型デバイスによる新たな治療選択肢Aspire SR & RNS System. 脳神経外科46:247-262,2018

川合謙介。てんかん。一杉正仁、武原格編、臨床医のための疾病と自動車運転。三輪書店、東京：2018, 49-57

2. 学会発表

川合謙介. てんかん診療の医療体制.第77回日本脳神経外科学会総会.2018.10.10. 仙台

川合謙介. 植込型電気刺激装置によるてんかん治療の現状と今後の見込み. 第42回日本てんかん外科学会. 2019.1.24. 東京.

ほか

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

スタージ・ウェーバー症候群 診断基準・重症度分類の厚生労働省3班合同案作成と
GNAQ遺伝子多施設共同の臨床研究

分担研究者 川上民裕 東北医科薬科大学皮膚科 教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)(2)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班(橋本班)、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(三村班)、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(井上班)の3班が、スタージ・ウェーバー症候群に関与していた。川上が分担研究者として橋本班から井上班へ異動することで井上班が中心となって活動を継続することになった。

(1)スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類に関して日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会からの承認を得た。

(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究がすすんでいる。

A．研究目的

(1) スタージ・ウェーバー症候群には、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)として「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班(研究代表者 大阪市立大学 皮膚科教授 橋本隆先生)、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線科教授 三村秀文先生)、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)の3班が関与していた。厚生労働省からの指導の元、3班間の折衝から統一診断基準・重症度分類を作成した。この統一診断基準・重症度分類をスタージ・ウェーバー症候群関連各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の

色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告された GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

B．研究方法

(1) 当初、「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の分担研究者として、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班の班会議に定期的に参加し現状を発表した。さらに、厚生労働省からの指導の元、「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班からスタージ・ウェーバー症候群が外れ、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班への統一がなされた。加えて、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班の研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生

と協力し、合同でスタージ・ウェーバー症候群の横断的な作業を行っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。当初、聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設であった。大阪市立大学 小児科が追加の参加となった。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C . 研究結果

(1) 新規の診断基準・重症度分類に関して日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会からの承認を得た。

(2) スタージ・ウェーバー症候群の多施設共同臨床研究では、GNAQ蛋白遺伝子の体細胞異常

を検証している。これまで4症例が登録され、GNAQ蛋白遺伝子の検査が施行している。4例いずれも顔面ポートワイン斑からのものであり、脳軟膜血管腫からの生検例はなかった。4例中2例でGNAQ遺伝子変異を認めた。GNAQ遺伝子変異がない症例やGNA11遺伝子変異を認めた症例があった。

D . 考察

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の新規の診断基準・重症度分類は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。しかし、確定診断に求めている症状が揃わない症例では、脳軟膜血管腫や顔面ポートワイン斑からの生検による遺伝子検査が求められてしまう。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

E . 結論

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

川上 民裕:血管腫の新分類 - ISSVA分類 - 日本小児皮膚科学会誌 37巻第1号 PP 9-14 2018

2 市民講座

川上 民裕:スタージ・ウェーバー症候群 血管腫病態について 2017年度スタージ・ウェーバー家族の会 総会 スタージ・ウェーバー家族会主催の会 2018年3月25日(日)13:40~14:10 順天堂大学 10号館会議室

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。登録したのは2018年度では20例、研究開始からの累計では 55 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 29例、1～4歳 14例、5～9歳 9例、10～14歳 3例で 15歳以上はいなかった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、Dravet症候群の24歳の男性患者が突然死したことを記録した。

大田原症候群の患者は平成29年の時点で、全国で計 25症例がレジストリ登録された。

また小児てんかん 21症例のミオクロニー発作の発作時脳波で速波振動（周波数は中央値 64.5 Hz、範囲 41.0～123.0 Hz）を69個中 61（88.4%）発作で検出した。

A．研究目的

希少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。また中国・四国地区で希少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して希少難治性てんかんの病態解明のための分析の一環として、これら当該症例のてんかん性脳波異常の周波数解析を進めている。本年度は小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波での 40-150 Hz 速波振動（fast oscillations, F0s）の頭皮分布と病変部位との関連について分析し、病変部位診断と病態解明におけるF0sの意義について探求しようとした。

B．研究方法

1.2. レジストリ登録

疾患レジストリ（RES-R）を継続することによる。

3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

岡山大学病院において、ミオクロニー発作を有することが発作時脳波・ビデオ同時記録で確認でき、三角筋活動を伴ったアーチファクトが少ない発作時脳波が記録できた小児 21例を対象とした。記録時年齢は生後5ヵ月から17歳 2ヵ月（平均 6.0歳）であり、ミオクロニー発作は全般性（多）棘徐波群発に伴うものに限定した。

対象症例のてんかん病型は、素因性てんかんと考えられる群としてミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが 2例、Dravet 症候群が 2例、若年ミオクロニーてんかんが 1例、病型の特定ができない素因性てんかんが 1例の計 6例であった。非素因性てんかんと考えられる群としてはLennox-Gastaut 症候群（LGS）が 5例、進行性ミオクローヌステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）2例、Emanuel 症候群 1例、染色体異常 1例、そして病因不明が 6例の計15例であった。

脳波記録・分析：ミオクロニー発作の発作時脳波記録を分析に供した。頭皮電極は国際10-20法により配置し、サンプリング周波数は500 Hzで、平均耳朶電極電位 (Aav)を基準とする基準電極導出法を用いて視察判定ならびに周波数分析を行った。

F0sは波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭な振動のみを検出した。すなわち波型では4周期以上の振動性を示し、同時に時間・周波数分析では40 Hz以上のspectral blobを示すものである。スペクトルのデータ区間は1000 msで、周波数の範囲は20～150 Hzであり、256データ点における短時間 Fourier変換 (512 ms; 周波数解像度 1.95 Hz)を時間解像度 2 msで行った。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。

全頭皮電極の時間・周波数分析から明瞭なF0を選び、そのピーク周波数、パワー、観察電極および三角筋活動までの潜時を求めた。同一発作中に複数のF0を認めた場合は最も明瞭なF0を選出し、同等に明瞭なF0がある場合は周波数の高いものを選んだ。

上記のF0に関わるパラメータは、素因性てんかん群と非素因性てんかん群の間で、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定を、JMP 日本語バージョン 11 (SAS Institute Japan) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

岡山大学倫理委員会の承認を得て研究を行った。既存のデジタル脳波や神経画像の患者データを用いるのみであり、個人情報も保護しているため被験者に不利益や危険が及ぶことはない研究である。

C. 研究結果

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院からのレジストリは累計で55例を登録しており、その内訳は病型としては

West症候群 19例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 5例、LGS 4例、Dravet 症候群 3例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症3例、内側側頭葉てんかん 3例、Panayiotopoulos 症候群 2例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん 2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん 1例、Angelman 症候群 2例、Aicardi症候群 1例、視床下部過誤腫による笑い発作 1例、MELASに伴う局在関連性てんかん 1例、Landau-Kleffner症候群1例、環状20番染色体症候群 1例、中心・側頭部脳波焦点を伴う良性小児てんかん 1例、若年欠神てんかん 1例、DRPLA 1例、他の焦点てんかん 3例である。性別では男 29例、女 26例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 29例、1～4歳 14例、5～9歳 9例、10～14歳 3例で15歳以上はいなかった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、Dravet症候群の24歳の男性患者が突然死したことを記録した。「限局性皮質異形成 II型のてんかん発作の前向きコホート研究」は学内において倫理申請が承認された。「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」については倫理申請に向けて院内関係者と協議中である。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は平成 30年の時点で、全国で計 25症例が登録された。

3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭なF0は、全 69ミオクロニー発作の中 61 (88.4%) 発作で検出された。いずれの症例も 1個は発作時 F0を認め、F0は全般性(多)棘徐波群発作の中の棘波成分中にあった。F0の空間的分布については、焦点性で前頭部優位であり、33個 (54.

1%)は前頭部 (F3, F4, or Fz)、13個 (21.3%)は中心部 (C3, C4, or Cz)、9個 (14.8%)は前頭極 (Fp1 or Fp2)、他の6個 (9.8%)は他の部位であった。

検出した F0ピークの周波数は中央値 64.5 Hz (範囲 41.0~123.0 Hz)であり、帯域と ripple帯域の両方にまたがっていた。即ち 23個の F0は 1帯域 (40~60 Hz)、19個は 2帯域 (60- 80 Hz)、そして 19個は ripple帯域であった。F0ピークのパワーの中央値は 12.6 μV^2 (範囲 0.882~124.8 μV^2)であった。F0の開始時から対応する筋活動までの潜時は50個のF0で測定でき、その中央値は 104 ms (範囲 18~240 ms)であったが、他の11個のF0では筋電図にノイズが多く潜時を測定できなかった。

統計学的分析では、F0のピーク周波数は素因性てんかん群の 18個のF0では中央値 73.3 Hz (範囲 46.9~123.0 Hz)で、非素因性てんかん群の 43個のF0は中央値 60.5 Hz (範囲 41.0~97.7 Hz)であり、前者の方が有意に高かった ($p=0.019$)。しかしF0のピークパワーはそれぞれ中央値 12.03 μV^2 (範囲 1.11~64.63 μV^2) と 12.58 μV^2 (範囲 0.88~124.85 μV^2) で差がなかった ($p=0.453$)。F0から発作時筋活動までの潜時もそれぞれ中央値 101 ms (14個のF0、範囲 18~230 ms)と 104 ms (36個のF0、範囲 44~240 ms) で差が無かった($p=0.336$)。

D . 考察

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。登録の説明と同意に関して岡山大学倫理委員会においてもオプトアウトが認められたため、登録症例数の増加を図ることができた。

3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

多様な病型の小児てんかんにおけるミオクロニー発作の発作時脳波で、分析した全症例から F0が検出された。これによりミオクロニー発作の発生機構にF0は多小なりとも関わっていると考えられる。この発作時脳波は必然的にアーチファクトが混入し易いので、F0はノイズのために分かり難い例もあり、全てが検出できた訳ではないと思われる。この研究では波型と時間・周波数分析の両方で明瞭なF0のみを選んだ。

発作時 F0の特徴として、棘波成分に伴うことは神経細胞の活発な発火との関連が示唆される。分布として焦点性であり、とくに前頭部優位であることは、ミオクロニー発作の発作時脳波が一般に前頭部優位の分布を示すことと関連している。頭皮上で検出される F0の発生源は狭い皮質領域と考えられており、ミオクロニー発作の皮質・皮質下ネットワークを巻き込む全発生機構の中の皮質の振動活動を反映していると思われる。

てんかん性spasmsのF0が 帯域優位であり、rolandic spikesのそれが ripple帯域主体であるのに対し、ミオクロニー発作の発作時F0の分布は からripple帯域まで偏らず分布していたのは、多様な病型のてんかんを含むためと思われる。またF0から発作時筋活動までの潜時は長くまたばらつきが大きく、皮質・皮質下神経ネットワークの多シナプス機序が関与していることが示唆される。F0ピーク周波数が素因性てんかん群の方が非素因性群よりも高かったため、この周波数は脳機能の一端を反映する可能性があるが、この解明には一層多数症例での検討が必要である。この研究がミオクロニー発作の発生に関わるF0および高周波振動 (HF0)の意味の解明の端緒となることを期待する。

E . 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後

一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治性てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

また小児てんかんのミオクロニー発作発生に関わる視床・皮質ネットワーク病態生理の一端をF0が反映すると示唆された。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T.
Detection of fast (40–150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients. Brain Dev. 2018;40(5): 397-405.

小林勝弘。てんかん診療におけるデジタル脳波計の活用。小児科診療「ここまできた小児神経・筋疾患の診断・治療」。81(1); 23-30: 2018

小林勝弘、遠藤文香、寺崎智行。小児てんかんの病態の年齢的变化。BIO Clinic 33(11); 1037-1041: 2018

2. 教育・啓発事業

小林勝弘。「てんかん県民公開講座 脳と心の病気～気を失うことがあった、奇妙な行動をした、それは何？～」を企画・開催。岡山: 2018, 6,30.

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

筑後地区における稀少てんかんに関する研究

研究分担者 松石 豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

久留米市を含む筑後地区における稀少てんかんの実態を把握するため、久留米大学小児科に稀少てんかん患者さんを集めて外来通院患者、入院患者の登録をおこなう。更に、Rett症候群の登録を重点的におこなう。

研究協力者

弓削康太郎、七種朋子、今城 透：聖マリア病院小児科
須田正勇：久留米大学小児科

た保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報に関して十分な配慮を行う。

A．研究目的

筑後地区の中核病院である久留米大学に稀少てんかん患者さんを集めて過去2年間の患者登録を進める。久留米大学の倫理委員会の承認も得られ、平成30年4月～平成31年4月以降に、新規で入院加療、通院された患者さんの登録もおこない筑後地区の患者発生の実態を明らかにする。

B．研究方法

過去1年半の間、久留米大学外来通院中、入院患者の中から稀少難治性疾患の対象となっている疾患の患者さんの登録をおこなう。筑後地区の詳細な実態把握のため、聖マリア病院小児科に協力してもらい、正確な実態の把握を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童が主体である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解でき

C．研究結果

久留米大学病院を中心に、主にRett症候群の患者さんの登録を進める。また、West症候群、Lennox-Gastaut症候群、太田原症候群、Angelman症候群、結節性硬化症、その他の疾患で登録の重複がないように確認しながら登録を進める。

D．考察

筑後地区では、Rett症候群のてんかん患者さんを多数把握しフォローアップしている。Rett症候群のてんかん患者さんを中心に、他の稀少てんかんの登録も進める。

E．結論

稀少てんかんの登録を進めてゆく。できるだけ、漏れがないよう患者さんの登録を進めてゆく。また二重の登録にならないように情報を共有して進める。

F．健康危険情報

本研究は、通常診療でおこなわれている検査、定期的に発達評価、治療評価などを行うが、被検者に身体的な危険は無く、心理的に有害な影響もない。

G . 研究発表

論文発表

1. Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada J, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T. De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain Dev* 2018;40:406-409.
2. Yuge K, Iwama K, Yonee C, Matsufuji M, Sano N, Saikusa T, Yae Y, Yamashita Y, Mizuguchi T, Matsumoto N, Matsuishi T. A novel STXBP1 mutation causes typical Rett syndrome in a Japanese girl. *Brain Dev.* 2018;40:493-497.
3. Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Matsuishi T, Matsumoto N. Integrative analysis of de novo mutations in autism spectrum disorders provided deeper insight into disease genes, its biology and drug discovery. *Cell Reports* 2018;22:734- 747.
4. 高橋知之, 弓削康太郎, 松石豊次郎, 山下裕史朗. レット症候群の病態と MeCP2 の多様な役割. 総説 医学・医療の最前線シリーズ-久留米医学会雑誌 .2018 年 頁 1 -8 .
5. Yae Y, Kawano G, Yokochi T, Imagi T, Akita Y, Ohbu K, Matsuishi T. Fulminant acute disseminated encephalomyelitis in children. *Brain Dev.* 2018 Dec 3. pii: S0387-7604(18)30260-2. doi: 10.1016/j.braindev.2018.11.007. [Epub ahead of print]
6. 中村美彩, 河野 剛, 松下美由紀, 八戸由佳子, 横地賢興, 今城 透, 秋田幸大, 大部敬三, 高橋幸利, 松石豊次郎. 早期に免疫修飾療法を開始した Rasmussen 症候群と考えられる 6 歳女児. *日本小児救急医学会雑誌* 2018 ; 17 : 477-481

学会、講演、シンポジウム等

1. 予測スコアと脳波所見をもとに早期介入した熱性けいれん重積の 4 例. 口頭、横地賢興, 河野 剛, 八戸由佳子, 秋田幸大, 大部敬三, 松石豊次郎. 第121回日本小児科学会学術集会、2018.4.20 (福岡)
2. 軽症二相性急性脳症に脳底温療法を施行した1歳男児と非施行の3歳女児. ポスター、八戸由佳子, 河野 剛, 横地賢興, 秋田幸大, 松石豊次郎, 大部敬三. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20 (福岡)
3. サイトメガウイルス間質性肺炎に伴い肺胞洗浄液中の好酸球増多を認めた5か月男児例. ポスター、堀川洋平, 河野 剛, 越智悠一, 島田 翔, 山内良賢, 吉塚梯子, 松下美由紀, 八戸由佳子, 倉田悟子, 横地賢興, 今城 透, 工藤嘉公, 秋田幸大, 松石豊次郎, 大部敬三. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20 (福岡)
4. シクロホスファミドパルスが有効だった NMDA 受容体脳炎の14歳女児. ポスター、八戸由佳子, 河野 剛, 秋田幸大, 松石豊次郎. 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.5.30 (千葉)
5. Ghrelin improves dystonia/behavioral dysfunctions with an atypical form of Rett syndrome patient. 口頭、Orimoto K, Matsuishi T, Yuge K, Horike S, Meguro M. 59th Annual Meeting of the Japanese

Society of Neurology 2018.5.26 (Sapporo)

6. グレリンはレット症候群の症状を改善する
-新規治療法開発の未来への扉-、口頭、松石豊次郎Bio JAPAN 2018.11.9 (横浜)

教育・啓発事業

2019年2月3日、レット症候群の親の会と共同して、東京のオリンピック村でレット症候群の勉強会・合同シンポジウムを開催した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

・ PCT/JP2016/062553 (出願日、2016/4/20)、
発明の名称：グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤、出願人名、久留米大学

・ 特願2017-545099 (日本指定国移行) (出願日、2018/1/18)、グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤、出願人名、久留米大学

2. その他 報道等

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年次報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 松尾 健 東京都立神経病院 医長

研究要旨

異形成性腫瘍を原因とするてんかん患者を症例登録、追跡調査を行った。現在登録されている異形成性腫瘍に伴うてんかん患者数は25名である。異形成性腫瘍に伴うてんかんは外科治療により比較的良好な発作予後が見込める患者群ではあるが発作の残存する症例も散見され、今後も症例登録、追跡調査を継続し、患者の発作予後を規定する因子につきさらなる検討を行う必要がある。

A. 研究目的

本分担研究は、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫などの異形成性腫瘍に伴うてんかんの症例登録、追跡調査を行い、発症年齢や病態、治療反応性、死亡に関する情報を収集すると共に、得られたデータをもとに広く情報提供し、最適な治療の選択、ひいては患者の発作予後の向上に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

本分担研究では、異形成性腫瘍に伴うてんかん症例を対象とし、疾患登録と観察研究を行った。患者群には、本研究の前身である「稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」で登録された患者も含まれる。疾患登録からは疾患分類別の患者数と死亡率の推定を行った。観察研究のうち横断研究では患者の病態および罹病期間を把握し、縦断研究では登録患者の追跡調査を行った。

C. 研究結果

2019年2月現在、胚芽異形成性神経上皮腫瘍は14例、神経節膠腫は11例が登録されている。局在関連てんかんのなかでも、異形成性腫瘍に伴うてんかんは手術による発作消失率が80-90%と言われており、比較的良好な外科治療転

帰が望める。過去の報告からも、病変の完全切除により良好な発作転帰が得られることが示されている。本研究で集積したデータでも過去の報告と同等と考えられる。

D. 考察

異形成性腫瘍は全脳腫瘍の2-5%程度と症例数が少ないうえ、てんかん合併症例となるとさらに少数化してしまう。集団として解析を行うためには、症例登録を継続し母集団を大きくする必要がある。発作転帰に影響する要因を究明することは、発作予後、ひいては患者のQOLに多大なる影響を与える。また、現在登録されている異形成性腫瘍は胚芽異形成性神経上皮腫瘍と神経節膠腫であるが、それ以外にも明確な病理分類が困難な症例も存在する。肉眼的病理分類に加え、分子生物学的な情報収集が今後の課題であると考えられる。

E. 結論

異形成性腫瘍に起因する稀少てんかん症例につき、発作転帰予測因子につき検討を行った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ibayashi K, Kunii N, Matsuo T, Ishishita Y, Shimada S, Kawai K, et al: Decoding Speech With Integrated Hybrid Signals Recorded From the Human Ventral Motor Cortex. Front Neurosci 12:221, 2018
- 2) Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, Shirouzu I, Sato M: Disconnection Surgery for Intractable Epilepsy with a Structural Abnormality in the Medial Posterior Cortex. World Neurosurg 116:e577-e587, 2018

2. 学会発表

- 1) てんかん外科治療における術中皮質脳波の信頼性
日本てんかん学会 2018.10.25
- 2) 構造画像と機能画像の融合による切除範囲の決定
日本てんかん外科学会 2019.1.24

教育・啓発事業

2019年3月2日 ルミエール府中にて都民公開講座「今知りたい、てんかんのこと」を開催し、第三部を担当した。159名が参加。

- 1) 小児てんかん～学校や職場での注意点～
- 2) 高齢者てんかん
- 3) てんかんの治療～薬物治療と外科治療～

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

レノックス・ガストー症候群

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

レノックス・ガストー症候群は、代表的な難治てんかんの1つである。多彩なてんかん発作と特徴的な脳波異常で規定される疾患だが、診断が必ずしも容易でない場合もあり、国内では疫学調査も行われていない。

本レジストリ事業により、縦断的研究のRES-Cは、平成26年11月から27年11月の13か月間の登録期間に36名の登録がなされた。そしてその後、横断的研究のRES-Rで、平成29年12月までの25か月間で33名、平成31年2月までのさらなる14か月間で13名が登録され、合計82名が登録されている。

登録している病院名と各地域のてんかん専門診療施設を照合することにより、国内の患者の実数を推定可能と考えられた。

A．研究目的

レノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut 症候群(LGS)）は、代表的な難治てんかんの1つであり、小児期に発症し、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波所見で規定される症候群である。有名な疾患で、症状がそろった段階では診断することは可能だが、初期には、時に睡眠時の脳波が必要なこともあり、全例の正確な診断は困難である。疫学研究では、各研究での診断基準が異なることもあり、10歳以下の難治性てんかんの小児では3-10%程度、一般人口では1000人中0.23人程度の有病率と考えられているが、日本国内でのLGSの疫学調査はなされたことがなく、全体像は不明である。

本研究では、稀少難治性てんかんのレジストリに登録されたLGSの登録状況についてまとめた。

B．研究方法

本研究でレジストリに登録されたLGSの患

者について、情報をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究で情報を収集した症例を登録した各病院では、本研究に関する倫理委員会での承認を経ている。

C．研究結果

RES-Rに登録されているLGSの患者については、平成26年11月から平成27年11月までに、RES-Cで登録された患者数は36名であった。その後、平成29年12月時点で登録された患者数は、69名であった。平成31年2月現在で登録された患者数は、82名であった。

D．考察

LGSの患者登録は、RES-Rが開始して25か月で33名が追加され、その後14か月で13名が追加されていた。本研究が、国内の主なてんかん専門施設を網羅しており、LGSは極めて難治のてんかん症候群で、てんかん専門医を受診している可能性が高いことを考慮すると、相当な割合の患者が登録されていると考えられた。今後、登

録している病院と地域ごとのてんかん診療の実情を照合することにより、実際の患者数を、大まかに推定することが可能となると思われる。

E．結論

LGSの患者は、平成29年12月現在で69名が登録されていた。地理的分布と登録している病院を考慮することにより、LGSの患者数を推測することにつながると考えられた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain in press*
青天目信。グルコーストランスポーター1欠損症。小児内科 50:772-773,2018

2. 学会発表

1. 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損症. 第121回日本小児科学会学術集会: 18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262

2. 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した1例. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳

と発達 2018;50;(Suppl)S312

3. 岩谷 祥子, 下野 九理子, 林 良子, 廣恒 実加, 谷河 純平, 富永 康仁, 青天目 信, 押野 悟, 貴島 晴彦, 大園 恵一. 結節性硬化症における脳磁場計測による高周波律動の検討. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

4. 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大園 恵一. 先天性GPI欠損症と鑑別を要した症例を含むZTTK症候群の新規3例の検討. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

5. 林 良子, 下野 九理子, 廣恒 実加, 岩谷 祥子, 橋 雅弥, 富永 康仁, 青天目 信, 毛利 育子, 押野 悟, 加藤 弘樹, 貴島 晴彦, 大園 恵一, 谷池 雅子. てんかん原性領域の同定における[11C]-DPA713 PET-CTの有用性についての検討. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

6. 中井 理恵, 青天目 信, 林 良子, 谷河 純平, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 下野 九理子, 大園 恵一. MPSI(Migrating partial seizure in infancy)の1例. 第14回日本てんかん学会近畿地方会: 18.07.29, 大阪

教育・啓発事業

青天目信. GLUT1異常症・GLUT1欠損症の特徴について. GLUT1異常症患者会平成30年関西交流会, 2018.7.28. 大阪

青天目信. レット症候群・MECP2重複症候群の診療 てんかんと運動異常、他. レット症候群支援機構・MECP2患者家族会主催 第5回医学的基礎勉強会, 2018.8.30. 大阪

谷河純平, 青天目信. 先天性GPI欠損症(IGD)に対する大阪大学小児科の取り組み これま

でとこれから . 第4回先天性GPI欠損症患者
会, 2018.12.8. 大阪
青天目信 . てんかんと難病制度, ケトン食 . P
urple Day 2019 . 2019.3.24 . 大阪

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

てんかんを伴う先天異常症候群、新規症候群に関する研究

研究分担者 岡本伸彦 大阪母子医療センター遺伝診療科・研究所 主任部長・所長

研究要旨

グアニンヌクレオチド交換因子である*IQSEC2*遺伝子の変異はX連鎖性知的障害の原因遺伝子である。てんかんを伴う例が多い。*IQSEC2* 遺伝子は神経細胞に発現し、細胞骨格の保持、樹状突起の形態維持、興奮性シナプス構築に重要である。Shoubridge et al. (Nat genet 2010) は4症例の*IQSEC2*遺伝子異常例を報告した。その後、報告は徐々に増加しているが、国内例は稀である。*IQSEC2*遺伝子異常例3例を経験した。

A．研究目的

てんかんを主要症状とする先天異常症候群や染色体異常症は多数存在する。解析方法の進歩により、新しい疾患が次々に同定され、臨床的特徴に関する知見も蓄積している。今回、*IQSEC2*遺伝子異常例3例を経験したので、てんかん症候群としての臨床的特徴を整理した。

B．研究方法

家族の同意のもと全エクソン領域を次世代シーケンサーによって解析した。IRUD-P(小児希少・未診断疾患イニシアチブ)で解析を依頼した。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては文書で意思確認を行い、解析の前後に遺伝カウンセリングを実施した。倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

【症例1】16歳男児。健康な両親の第1子。家族歴に特記事項なし。満期正常分娩。周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、発達の遅れあり。5歳より複雑部分発作、点頭発作を認めた。発作は難治に経過している。脳波では多焦点性棘波徐波を認めた。頭部MRIで脳室

拡大、脳萎縮を認めた。現在は座位不可で未歩行である。有意語なく、最重度精神運動発達遅滞である。成長障害も強く、身長は-5SD以下で、高度小頭症を認める。

【症例2】32歳男性。満期産で仮死なく出生。近親婚や神経疾患の家族歴はない。乳児期より精神運動発達遅滞あり。各種検査を行ったが原因不明で経過する。全身けいれんがあり、デパケンやアレピアチンで治療開始となった。現在、有意語はなく、最重度知的障害である。運動機能は座位保持までである。

【症例3】6歳男児。乳児期より精神運動発達遅滞あり、歩行は4歳で可能となった。有意語なく、簡単な言語理解はある。重度知的障害である。脳波では多発性棘波散発を認めるが、現在まであきらかなてんかん発作なし。頭部MRI異常なし。

D．考察

3例とも*IQSEC2*遺伝子に病的変異を同定した。母親が保因者の場合も存在した。

E．結論

*IQSEC2*遺伝子変異は知的障害やてんかん脳症の重要な原因のひとつとして重要視されつつ

ある。症例1と2は早期からのてんかん発症であり、最重度知的障害であった。症例3は発作を認めなかったが、脳波異常を認めており、注意深く観察している。合併症として成長障害も顕著であった。また、3症例とも特異顔貌を認めており、認識可能な症候群の可能性もある。X連鎖性であり、同胞例も報告されている。最近は女児例の報告もある。重度知的障害を伴うてんかん症例では本症候群を念頭に置く必要がある。

F . 健康危険情報
なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T. A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom (Kyoto) On line* 2018

Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual Disability. *Brain Dev* 41;76-279:2019

Okamoto N. Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation. *Am J Med Genet A Online* 2019

Yamamoto-Shimojima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1. *Brain Dev* 41; 257-262: 2019

Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn

syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto) On line* 2018

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome. *J Hum Genet* 63; 957-963: 2018

Fassio A, Esposito A, Kato M, Saitsu H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R. De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain* 141; 1703-1718: 2018

Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I. Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM. *Hum Genome Var* 5; 18015: 2018

Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T. Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA. *Hum Genome Var* 5; 18007: 2018

Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T. De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain Dev* 40; 406-409: 2018

Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto

o N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. Hum Mol Genet 27; 1421-1433: 2018

Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. Epileptic Disord 20; 42-50: 2018

Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. Clin Genet. 93; 931-933: 2018

岡本伸彦。最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング。大阪母子医療センター こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 大阪母子医療センターの今、バリューメディカル、2018

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
研究分担報告書

てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する予備的調査

分担研究者 伊藤 進 東京女子医科大学小児科 助教

研究要旨

てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する実態について予備的調査を実施した。

2018年11月19日～2019年1月31日に東京女子医科大学病院小児科を受診した乳幼児のうち、15歳以下（かつ中学校修了前）、てんかん（初回非誘発性発作を含む）と診断、6歳以下（かつ小学校就学前）で発症、発症後1年以上が経過の基準を満たす乳幼児を対象として、その保護者に無記名形式のアンケート調査を実施した。本研究は、当学倫理委員会の承認の下、保護者より同意を得て実施した。

85名中54名より回答を得た（回収率63.5%）。23名（42.5%）が保育所に通園中または通園歴があった。入園に際して何らかの条件や制限があった患児は9名（39.1%）であった。保育所通園時間内に発作を起こしたことがある患児は11名（47.8%）いたが、重積発作は1名（4.3%）のみであった。

母親は25名（46.2%）、父親は53名（100.0%）で就業しており、母親14名（25.9%）、父親7名（13.2%）がてんかんにより就業に何らかの影響を受けていた。

てんかんのある乳幼児においては、その重症度と関連して、保育所への就園、条件や制限、また、保護者の就業に影響することが示唆された。今後は、全国規模の調査によるさらなる実態の解明、また、より安全で適切な保育のためのガイドラインの策定が必要である。

研究協力者

西川愛子 東京女子医科大学 小児科

A. 研究目的

てんかんのある乳幼児においては、保育所への入園や通園に様々な条件や制限を必要とすることを経験するが、本邦ではその実態はいまだに明らかとなっていない。乳児期に発症する難治性てんかんの代表であるDravet症候群とWest症候群の患者家族会が共同で実施した調査では、患児における保育所の就園率とその保護者における就業率は、全国平均と比較して低いことが明らかとなっている¹⁾。しかし、本調査は二つの難治性てんかんのみを対象としてい

るため、てんかん全体における実態を解明するためにはさらなる調査が必要である。

そこで、我々は東京女子医科大学病院小児科に通院中の全てのてんかんのある患児において、保育所就園と保護者就業に関する予備的調査を実施した。

B. 研究方法

2018年11月19日～2019年1月31日に東京女子医科大学病院小児科を受診した患児のうち、15歳以下（かつ中学校修了前）、てんかん（初回非誘発性発作を含む）と診断、6歳以下（かつ小学校就学前）で発症、発症後1年以上が経過という4項目の基準を満たす乳幼児を対象

に、その保護者に無記名形式のアンケート調査票を配布、解析した。

なお、本研究は、当学倫理委員会の承認(承認番号 4964)の下、保護者より同意を得て実施した

C. 研究成果

(1) 患者背景

85名中54名(回収率63.5%)について解析した。

調査の基準日は2018年4月1日とした。基準日年齢は1歳4か月~5歳1か月(中央値7歳0か月)、初回発作時年齢は0歳1か月~5歳4か月(中央値0歳11か月)であった。患者54名の内訳はWest症候群12名、Dravet症候群3名、焦点性てんかん7名、無回答32名であった。精神運動発達遅滞は34例(62.9%)、発達障害は19例(35.1%)で合併していた。医療的ケアは6名(11.1%)で必要としていた。また、抗てんかん薬は51名(94.4%)で処方されており、25名(46.2%)は発作が1年以上抑制されていた。

(2) 保育所通園歴

54名中23名(42.5%)が保育所に通園中あるいは通園経験があった。通園開始年齢は0歳7か月~4歳11か月(中央値1歳0か月)であった。入園を拒否されたことのある患児は23名中3名(13.0%)であり、その理由は特別枠の定員超過、発作時の対応困難であった。入園に際して何らかの条件や制限があった患者は23名中9名(39.1%)であり、園外活動制限、プール制限・常時監視下であった。てんかんに理由に退園となった患者はいなかった。

(3) 保育所通園時間内の抗てんかん薬の対応 保育所通園時間内における、抗てんかん薬

の定時内服は、対応可23名中3名(13.0%)、対応不可2名(8.6%)、内服なし18名(78.2%)、また、発作時頓用薬は、対応可能19名(82.6%)、対応不可4名(17.3%)であった。

(4) 保育所通園時間内のてんかん発作

保育所通園時間にてんかん発作を起こしたことがある患児は23名中11名(47.8%)であり、重積発作は1名(4.3%)であった。最も多い時期の発作頻度は週1回以上1名(9.0%)、月1回以上3名(27.2%)、年1回以上7名(63.6%)であった。

(5) 保育所非通園者

保育所非通園者は54名中31名(57.4%)であり、その理由として、18名(56.2%)が療育施設通園、5名(15.6%)が幼稚園通園、7名(21.8%)が必要としない、2名が無回答であった。

(6) 保護者就業

母親の25名(46.2%)、父親は53名(100.0%)で就業しており、母親は常勤10名(40.0%)、常勤短時間勤務2名(8.0%)、非常勤13名(52.0%)、父親は常勤46名(86.7%)、非常勤7名(13.2%)であった。てんかんに関連した就業への影響については母親14名(25.9%)、父親7名(13.2%)で何らかの影響を受けていた。具体的な影響として、母親では、常勤のまま勤務時間短縮5名(35.7%)、常勤から非常勤への変更2名(14.2%)、常勤から退職1名(7.1%)、非常勤のまま勤務時間短縮2名(14.2%)、就業困難2名(14.2%)、また、父親では、常勤のまま勤務時間短縮5名(71.4%)、常勤から非常勤への変更1名(14.1%)であった。

D. 考察

本予備的調査の範囲においては、乳幼児期に軽度から重度までのてんかんを発症した患児における保育所就園率は全年齢で42.5%であり、2018年4月1日時点における5歳以下の保育所の利用率である44.1%と同程度であった2)。Dravet症候群及びWest症候群を対象とした調査では、保育所の利用率は5歳以下で各々25.0%、36.8%と報告されており1)、てんかんが重度であるほど就園率が低くなることが示唆された。

また、入園に際する何らかの条件や制限については39.1%で認め、一定の条件や制限を必要とすることが多かった。

抗てんかん薬の定期内服については、対応不可は8.6%に留まるものの、内服なしが78.2%であり、一部の患児では、保育所通園にあたり内服回数をあらかじめ調整している可能性が示唆された。また、発作時頓用については、対応不可が17.3%であったが、2016年2月に非医療者も一定の条件下に使用できることが通知されており、今後はその周知により対応可能となることが期待される。

保育園通園時間内のてんかん発作については約半数で認めたが、重積発作は1名のみであり、てんかん発作が残存していても、重積発作にまで至ることは少ないことが示唆された。

入園後にてんかん発作を理由に登園拒否や退園を必要とした患児はいなかった。自由記載欄からは、保護者と保育者とが相談、工夫しながら通園している様子がうかがわれ、てんかんのある乳幼児の受け入れは、保育所毎の方針に委ねられている現状が示唆された。今後は、より安全で適切な保育のために一定の指針を定めたガイドラインの策定が望まれる。

保育所非通園者においては、その理由として療育施設への通園が最も多く挙げられてお

り、現状では保育所か療育施設かの二者択一を迫られている現状が示唆された。一部の自治体では障害児専門保育や居宅訪問型保育事業の整備されるようになってきているが、今後は、それらのさらなる拡充や、療育と保育とを兼ね備えた「療保連携型」の保育所の整備、拡充が望まれる。

保護者の就業については、父母ともに一定の影響を受けており、母親が父親よりも就業への影響を受けやすい状況が明らかとなった。発作性疾患であるてんかんは突発的な対応を必要とすることが多く、保育所通園時間内にてんかん発作を起こしても、その程度に応じて対応できるよう、保育所への啓発活動やガイドラインの策定が望まれる。

本予備的調査は、当院を受診した患児のみを対象としていることから、対象者数が限られており、また、主に東京都区内のみの実態を反映していると考えられる。今後は、全国規模で保育所就園や保護者就業の実態調査を実施していくことが必要である。

E. 結論

てんかんのある乳幼児においては、その重症度と関連して、保育所への就園、条件や制限、また、保護者の就業に影響することが示唆された。今後は、全国規模の調査によるさらなる実態の解明、また、より安全で適切な保育のためのガイドラインの策定が必要である。

文献

- 1) 伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森祐子, 林祐子. 乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査. てんかん研究 2018;36:42-51.
- 2) 厚生労働省. 保育所等関連状況取りまと

め(平成30年4月1日)。

www.mhlw.go.jp/content/11907000/000350592.pdf

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) 伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森 祐子, 林優子. 乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査. てんかん研究 2018;36:42-51.
- 2) Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. Brain Dev 2018;40:813-818.
- 3) 伊藤進. てんかんと食事療法(ケトン食療法). ともしび 2018;585:3-11.
- 4) Yanagishita T, Ito S, Ohtani Y, Eto K, Kanbayashi T, Oguni H, Nagata S. Two cases of childhood narcolepsy mimicking epileptic seizures in video-EEG/EMG. Brain Dev 2018;40:939-942.

2) 学会発表

- 1) 大谷ゆい, 西川愛子, 伊藤進, 小國弘量, 永田智. 12歳以上の難治性てんかん患者に対するペランパネルの有効性の検討. 第60回日本小児神経学会学術集会(千葉). 2018年5月31日. 脳と発達 2018;50:S385.

- 2) 西川愛子, 伊藤進, 大谷ゆい, 小國弘量, 永田智. 結節性硬化症におけるフォローアップと診療連携. 第60回日本小児神経学会学術集会(千葉). 2018年5月31日. 脳と発達 2018;50:S362.
- 3) 鈴木悠貴, 伊藤進, 大谷ゆい, 衛藤 薫, 原圭一, 小國弘量, 永田智. バルプロ酸異常高値から好中球減少症を呈したWest症候群を伴うSCAD欠損症の1乳児例. 第60回日本小児神経学会学術集会(千葉). 2018年6月1日. 脳と発達 2018;50:S440.
- 4) 伊藤進. てんかんにおける糖質制限食療法(ケトン食療法). 第10回日本静脈経腸栄養学会首都圏支部学術集会. 2018年6月2日. 抄録集 p.36.
- 5) 谷口直子, 西川愛子, 伊藤進, 永田智. 頭部前屈発作を主訴に長時間ビデオ脳波検査を施行し非てんかん発作と診断した3乳児例. 第12回日本てんかん学会関東甲信越地方会. 東京. 2018年6月9日. 抄録集 p.16.
- 7) Susumu Ito, Ruby Kuroiwa, Naoko Asakawa, Kaori Honda, Yuko Mori, Yuko Hayashi. A survey of nursery schooling and parental employment of children with infantile-onset intractable epilepsy in Japan. 12th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. Bali, Indonesia. 29-June-2018. Abstract p.81.
- 8) 伊藤進. ケトン食療法の歴史. 第52回日本てんかん学会学術集会. 神奈川. 2018年10月25日. てんかん研究 2018;36:319.
- 9) 伊藤進. 小児てんかん重積におけるミダゾラム静注の位置づけ. 第52回日本てんかん学会学術集会. 神奈川. 2018年10月26日. てんかん研究 2018;36:160.
- 10) 西川愛子, 伊藤進, 柳下友映, 大谷ゆい, 永田智. Eyelid myoclonia with absencesの臨床像と治療法の検討. てんかん研究

教育・啓発事業にかかる実績：

1. 2018 年度てんかん講座（一般対象）
「子どものてんかん」（講演）2018 年 6 月 24 日 東京 日本てんかん協会東京都支部主催
2. 2018 年度てんかん講座（一般対象）
「てんかんと食事療法(ケトン食療法)」(講演) 2018 年 7 月 22 日 東京 日本てんかん協会東京都支部主催
3. 第 6 回総合相談会（一般対象）
「子どものてんかん」（講演）2018 年 10 月 21 日 埼玉 日本てんかん協会埼玉県支部主催
4. 第 5 回きよくん基金助成記念講演（一般・医療従事者対象）
「ドラベ症候群の有熱時てんかん発作と保育所通園における課題」(講演) 2018 年 10 月 27 日 神奈川 きよくん基金を募る会主催
5. 「学齢期のてんかんについて」(教職員対象)(講演) 2018 年 11 月 7 日 東京 杉並教育研究会・保健教育部主催
6. 2018 年度練馬区小学校教育会全体研究会 学校保健研究部研究会（教職員対象）
「知っておきたい！てんかんのすべて」(講演) 2018 年 11 月 28 日 東京 練馬区小学校教育会主催
7. 第 2 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー（一般・医療従事者対象）2019 年 2 月 9 日 東京 東京女子医科大学小児科・稀少てんかんに関する調査研究班共催
8. 2018 年度赤ちゃんのてんかんファミリーサポートセミナー（一般対象）
「乳幼児てんかんの診断、治療と日常生活 遺伝子検査から保育所通園まで」(講演) 2019 年 3 月 2 日 東京 日本てんかん協会東

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築し我が国における難治性てんかんの全体像を明らかにすることおよび、そのデータを用いて治療・診療経過研究を円滑に行えるようにすることである。我々は、診療中の難治性てんかんのレジストリへの登録を行い、横断的・縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は点頭てんかん14例、進行性ミオクローヌステんかん1例、その他の未決定てんかん3例で、多様な病因・治療経過を示した。今後も症例の追跡を継続し、難治性てんかんの治療法の開発・研究に役立てたい。

A．研究目的

我が国での希少難治性てんかん診療向上の基本的な情報源とするため、全国的な協力体制の下でその頻度、内訳、治療方法、経過などを集計し解析することが必要である。このレジストリを構築することによって、我が国における希少難治性てんかんの全体像が明らかにされ、そのデータが今後の研究に活かされることが期待できる。そのため我々は、今年度においても当施設で診療を行っている点頭てんかん・進行性ミオクローヌステんかんなどの難治性てんかんの登録を行い、レジストリの補完を行った。

B．研究方法

愛知医科大学病院で診療している、対象21疾患およびその他の難治性てんかん症例の登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因、知的障害の有無とその程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究（RESR-C14）および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）

を行った。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定制を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。

C．研究結果

登録症例のほとんどが新規発症症例であった。当該年度までの登録症例は点頭てんかん14例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）1例、その他の未決定てんかん3例の登録を行った。点頭てんかん症例の原因疾患は、21トリソミー（RESR-375）周産期脳障害（低酸素性虚血性脳障害）（RESR-380、383）*LIS1* 遺伝子異常による滑脳症（RESR-381）結節性硬化症（RESR-382）、*CDKL5* 遺伝子変異

(RESR-1080) 不明(RESR-1079, RESR-1350、1355、1356、1681、1682、1684、1685) と多様であった。RESR-1680 は *PPP3CA* 遺伝子にヘテロ接合性の *de novo* 変異が同定された。*PPP3CA* はカルシニューリン機能に関与し、Ca⁺⁺を介した信号伝達を行っている。難治てんかんの原因遺伝子として、細胞内カルシウム信号伝達系も重要と考えられた。発症月齢は3か月から8か月で、多くの症例で軽度以上の障害があり、当院登録の點頭てんかん症例の半数以上は重度の知的障害を呈した。治療については、抗てんかん薬内服治療が2例(RESR-380、ゾニサミド、RESR-1356、バルプロ酸(VPA)、ACTH治療が14例であった。ACTH治療に対する反応は、一部の症例で複数回のACTH治療を要したものの、ほとんどの症例で良好であった。

スパズム消失後に他のてんかん発作が出現・残存したのは3例であった。RESR-382は結節性硬化症が基礎疾患で、10秒程度の意識減損・眼球偏位を呈する焦点発作を月単位で認めており、トピラマート(TPM)で治療中である。RESR-1680は複数回のACTH療法を行うもスパズムが再燃し、焦点性発作も出現した。CZP、VB6、TPM、LEV、VGB、ケトン食を行い、スパズムは消失した。スパズム発作消失2年後にVGBを終了したが、その後四肢を伸展硬直させる10秒程度の発作が出現した。臭化カリウムを追加しやや発作は減少したが、現在も日単位の焦点性発作が残存し最重度の発達の遅れを認めている。RESR-1685は発症前から発達遅滞があり、ACTH療法は無効であった。VB6、CZP、TPM、VB6などの治療を行ったが難治に経過している。これらの症例の病因究明および有効な治療検索を継続している。

PMEの1例(RESR-498)は11歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大SEP

を認め、PMEと診断した。*CSTB* 遺伝子に変異を認め、Unverricht-Lundborg病と診断した。ピラセタム、レベチラセタム、VPA、クロナゼパムの投与を行ったが症状は変動した。15歳時に迷走神経刺激を導入した。その後PERを追加したが、自制内の眠気を認めるもののミオクローヌス・発作ともに改善傾向で、本人の希望のもと内服を継続している。

その他の未決定てんかん2例(RESR-784、RESR-1080)はどちらも乳児期早期に発症し、焦点発作とスパズムを呈した。RESR-784は日齢45発症で、早期発症てんかん性脳症と診断した。ACTH、ケトン食は無効で、VPAその他の抗てんかん薬投与後も日に数十回の単発のスパズムが残存した。1歳5か月時に脳梁離断術を施行し、スパズムは左上下肢へ限局した。発達は最重度の遅れがあり、2歳時点でも明らかな追視を認めない。明かに症候性てんかんの経過を辿っているが、既知遺伝子対象のエクソーム解析では原因遺伝子は同定されず、未だに病因は不明である。CDKL5遺伝子変異が同定されたRESR-1080は2か月時の焦点発作、3か月時のスパズムで発症した。TPMおよびVGBの内服で発作回数の減少を認めているが、発達遅滞は最重度である。

登録を行った症例については縦断的研究(RESR-L14)を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行った。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

D. 考察

当施設からの登録症例に限ってもその病因・臨床経過は多彩である。これらの症例を全国規模で集積することにより、その全体像を把握することにつながると考えられる。近

年さらにペランパネル、スチリペントール、ルフィナミドなどの新規抗てんかん薬が我が国でも使用可能となり、難治てんかんに対する治療選択肢も広がっている。本研究で全国的なレジストリ登録を行うことによって、症例の把握とともに、より効果的な治療方針の開発につなげたい。

レジストリの登録内容については、整合性などについて適切にレビューされ適宜改善されている。今後も登録症例の経過を追いレジストリデータの蓄積に努めたい。

E . 結論

RESR-C14へ登録した18例について経時的変化の確認を行った。また、RESR-L14への登録を行った。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。*CDKL5*、*PPP3CA*などの責任遺伝子が同定される症例も徐々に増加し、データベースとしての価値は高まっている。今後も症例の経過を追跡し、レジストリの充実を図り、有効な治療法の開発につなげたい。

G . 研究発表

1 . 書籍

倉橋宏和、奥村彰久。てんかん。小児臨床栄養学 改訂第2版(日本小児栄養消化器肝臓学会、編集)診断と治療社、東京、pp 302-305, 2018.

2 . 論文発表

Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a *GNAO1* mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev.* 2018 Nov;40(10):926-930.

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T;

Committee on Pediatric Nutrition of the Child Health Consortium of Japan. Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 May;66(5):838-842.

Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev.* 2018 Feb 28. pii: S0387-7604(18)30643-0. doi: 10.1016/j.braindev.2019.02.010.

3 . 学会発表

奥村彰久。共催セミナー：正しく知ろう、子どものてんかん。日本小児看護学会第28回学術集会、名古屋、2018.7.22

奥村彰久。子どものけいれん・てんかんの考え方。第39回長崎てんかん研究会、長崎、2018.11.14

奥村彰久。ガイドライン2018と子どものてんかん。第2回八事小児てんかんフォーラム、名古屋、2018.12.5.

2. 教育・啓発事業

奥村彰久。てんかん発作を持つ子どもの支援について。三重県障害児通園施設等連絡協議会研修会、津、2018.2.11

奥村彰久。子どものけいれん・てんかんの考え方。一宮小児てんかん講演会、一宮、2018.3.8

奥村彰久。小児のてんかん診療の考え方 自閉スペクトラム症と小児てんかんを考える会、福山、2018.5.25.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得 なし

2 . 実用新案登録 なし

3 . その他 なし

データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ/データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ/データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで、疾患登録レジストリ/データベースの既知の問題点を洗い出し、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を元に研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリ(RESR)と縦断研究(RES-L)、横断研究(RES-C)の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析に必要な必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がられた。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行い、データ固定した。解析担当者に渡す前に行うデータセット整形の工程はデータ項目が制限されていたため、大幅に削減でき、結果としてデータは質を高く維持したまま迅速に解析担当者に渡すことができ、H28年度にRES-C及びRES-Lの追跡1年目の中間解析結果確認を行った。H29年度も、引き続きデータマネジメント計画に沿ってRESRとRES-Lのデータマネジメント業務を実施し、RES-Lの追跡2年目の最終解析用の固定データを提出出来た。最終解析結果のレビューを行う予定である。

また、RES-C終了に伴い、RESRの調査項目にRES-Cの詳細取得項目を見直した上で統合追加し、長期的に詳細なレジストリ情報が集約できるようプロトコル改訂を行った。更にRESRを基に新規研究(病理研究、死因研究)が立案され、開始支援を行った。H30年度中に新規研究の倫理審査手続き等を完了し、研究開始～実施支援中である。

A．研究目的

希少難治性てんかんの病態解明を目的とした各種研究、新治療法開発を目的とした臨床研究及び疫学研究は、当該疾患領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として、希少難治性てんかん研究グループが企画するレジストリ研究と2つの観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。すなわち、臨床研究より得られる結果の質を確保する為、

中央データセンターとして、臨床研究の企画から、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う事により、科学的エビデンスの創生に努めることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。

特殊な疾患群の長期予後把握の為にコホート集団を定めたフォローアップの仕組みが必要になる。このような研究者側からの要望に併せた臨床研究支援基盤の確立と、その運用を通じて体制全体の有効性検討を行うことを本研究の目的とした。

B．研究方法

1. 難治性てんかんという希少疾患領域の特殊性を考慮し、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、及び予後に関する情報を得るという極めて広範囲にわたる研究目的を達成するための適切な試験デザインの検討を行う。

2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたて、データマネジメント計画に添った運用を行い、科学的データの取得に関する有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われ、研究開始に先立ち、各施設の倫理審査委員会あるいは IRB より審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15 歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結

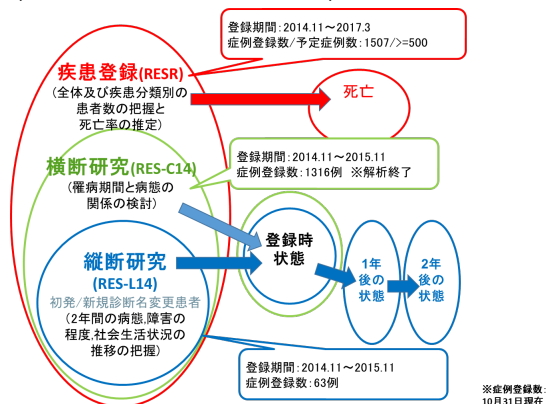
果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

C．研究結果

1.適切な試験デザインの選択とシステム構築

本研究目的達成のために、広く疾患情報を収集する必要があり、単一の疾患登録レジストリ/データベース構築を検討していた。平成26年度中に、疾患登録レジストリ/データベースに関する既知の問題点の洗い出しを行い、検討の結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画を改め、疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離する形の研究デザインに決定した(図1)。

(図1. 目的と研究デザイン)



2.システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析時に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case

Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを確定した(図 2)。

(図 2. 臨床研究立案・実施の流れ)

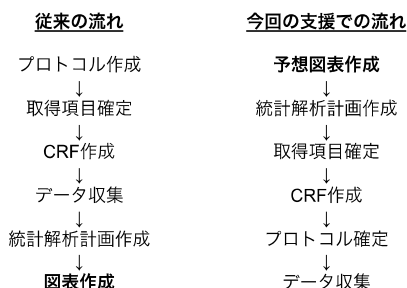


図1 臨床研究立案・実施の流れ

データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できる EDC システムとして当院データセンターで運用実績のある Ptosh を採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能である EDC-Ptosh を利用することにより、3 つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る 2 つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

(図 2. 臨床研究立案・実施の流れ)

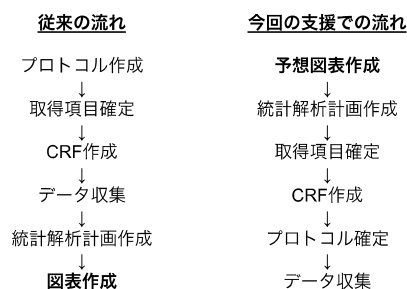


図1 臨床研究立案・実施の流れ

データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できる EDC システムとして当院データセンターで運用実績のある Ptosh を採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能である EDC-Ptosh を利用することにより、3 つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリで

のみ取得され、残る 2 つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

2014 年 5 月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014 年 11 月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み (表 1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDC に内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

(表 1. 2019 年 3 月 25 日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録(RESR)	37	2275 (予定>=500)

CRF での取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を徹底的に排除する CRF 設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。

疾患登録(RESR)の第 1 回解析用データ及び横断研究(RES-C14)の最終解析用データはいずれも、2015 年 11 月 30 日までの登録例を対象としており、2016 年 2 月までにデータクリーニングを行い統計解析責任者へデータ提出した。

RESR に関しては、第2回解析用データ(2016年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2017年1月に統計解析責任者にデータを提出した。その後第3回解析用データ(2017年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2018年3月に統計解析責任者にデータを提出した。今回、第4回解析用データとして、2018年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2019年3月に統計解析責任者にデータを提出した。統計解析責任者より解析結果が提出された後、内容をレビューする。

4. 本研究を基にした新規研究開発

本研究の疾患登録の情報などを基に新たに、下記2つの研究実施支援を行い、今年度両試験とも研究開始した。

病理研究(研究代表:新潟大学・柿田明美先生)希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにし、また、臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする横断研究であり、外科的治療が行われた患者検体を用いて、新潟大学において中央診断を行う。

(1) (表2 . 2019年3月25日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 (RES-P17)	3	0 (目標 150例)

(2) 死因研究(研究代表:東北大学・神一敬先生)わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする

こと、およびSUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

(表3 . 2019年3月25日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (RES-COD)	11	26 (目標 165例)

D . 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の要望には、
・全体像把握を目的とした、継続的な疫学的研究「疾患登録レジストリ(RESR)」

・特定コホートの経時的変化の観察を目的とした「前向き観察研究(RES-L14)」

・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究(RES-C14)」

の3点が含まれていた。Mockupsを基にSAPを作成し、CRF構築を行ってからプロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏らしなく収集することが可能であった。本試験においても症例集積が予定を大幅に上回る順調なもので、取得データを絞り込むことによる実施効率向上につながったと考えられた。

CRF取得項目を解析に必要な項目に限りなく近づけた設計としたため、参加施設からのデータ収集も迅速に遂行でき、収集されたデータを解析用データセットに整形する作業の効率化がはかれ、統計解析責任者への提出が速やかに実施出来たと考えられる。データマネージャーによるデータ整形の工程数を減らせたことで質確保についても有効であった可能性がある。

また、本研究を基に新たな研究が立案され、レジストリデータの有益な利用につながり、当該疾患領域のエビデンス構築につながる効果的な体制となっている。

E．結論

希少難治性てんかんに対する、疾患レジストリと2つの観察研究(横断研究、縦断研究)として実施した。適切なデザインの選択と、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画の立案により、高品質かつ効率的な研究遂行に繋げることができた。さらに、当該システムを利用した新たな研究開発に繋がり、有効活用されている。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 白石秀明 北海道大学病院小児科 講師

研究要旨

北海道地区における、稀少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行っていた32名の調査研究を行なった。

A．研究目的

希少難治てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行い、相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

B．研究方法

全国調査研究を北海道地区において開始した。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認された、研究計画書に基づき、北海道大学病院における研究計画書、患者への説明文書の作成を行い、同院倫理委員会への提出を行い、平成26年10月30日に同委員会の承認を得た。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究への参加においては、説明文書に基づき、患者本人、あるいはその代諾者に対して説明を行い、文書にて同意を得た。

C．研究結果

32例（男17例、女15例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：7例、症候性局在関連てんかん：22例、未決定てんかん：3例であった。特発性てんかん症例はなかった。

原因は脳血管障害：4例、感染症：4例、皮質形成異常：2例、脳腫瘍：2例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、Dravet症候群：3例、海馬硬化症：3例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：4例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、全前脳胞症：1例、不明：2例であった。発達遅滞合併症例は23例であった。

また、平成30年度より施行される本研究班における研究事業に関して、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施申込書を、平成30年に北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出し、同年3月27日に承認を得た。

D．考察

症例登録では、てんかん発作頻度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考

えられ、今後の知見の集積が期待された。

E . 結論

長期的横断研究に移行する症例を蓄積できた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima M, Wong S, Widjaja E, Baba S, Okanishi T, Takada L, Sato Y, Iwata H, Sogabe M, Morooka H, Whitney R, Ueda Y, Ito T, Yagyu K, Ochi A, Carter Snead O 3rd, Rutka JT, Drake JM, Doesburg S, Takeuchi F, Shiraishi H and Otsubo H: Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia. Clin Neurophysiol. 129, 1182-91. 2018
2. Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S and Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. Mol Genet Metab Rep. 15, 55-63, 2018
3. 白石秀明: 日本臨床・特集 てんかん診療 - 全ての医師のための診断・治療のコツ - : . てんかんの最新医療 6 . ペランパネル、970-974 頁、日本臨

床社、東京、2018

4. 白石秀明: 小児内科・特集 けいれん・意識障害: 意識障害を主症状とするてんかん、633-638 頁、東京医学社、東京、2018
 5. 白石秀明: 小児内科・小児疾患の診断治療基準第 5 版: 全般てんかん 764-765 頁、東京医学社、東京、2018
 6. 白石秀明: 睡眠医療・特集遠隔睡眠学: 北海道てんかん診療ネットワークに根ざした遠隔てんかん診療の試み 千葉伸太郎、千葉茂編集 177-182 頁、ライフ・サイエンス、東京、2018
2. 学会発表
(教育講演)
1. 白石秀明: 結節性硬化症に伴う皮膚病変への新しい治療戦略 第 60 回日本小児神経学会総会ランチョンセミナー 2018 年 5 月 31 日 (千葉市・幕張メッセ国際会議場・招待講演)
- (シンポジスト)
1. 白石秀明: てんかんの治療 Update : エビデンスに基づく新規抗てんかん薬の使い方 新規抗てんかん薬の作用機序からみた難治てんかんへ使い方 第60回日本小児神経学会総会 2018年6月1日 (千葉市・幕張メッセ国際会議場・シンポジスト)
 2. 白石秀明: 実践教育セミナー3・第4回小児脳機能研究会～臨床に役立つ臨床神経生理～ 脳炎/脳症の診断と治療指針 第60回日本小児神経学会総会 2018年5月30日 (千葉市・幕張メッセ国際会議場・シンポジスト)
 3. 白石秀明: 脳磁図の再評価とさらなる発展を目指して・電流双極子のみによらないてんかん波形の解釈・小児科領域における脳

磁図検査の有用性の再検討 第33回日本生体磁気学会 2018年6月16日 (広島市・広島県医師会館・シンポジスト)

4. 白石秀明: てんかん医療と精神医療の連携・小児てんかん診療の立場から 第52回日本てんかん学会学術集会 2018年10月27日 (横浜市・パシフィコ横浜・シンポジスト)
5. 白石秀明: 睡眠に関連する異常運動・行動の臨床神経生理学 小児における睡眠中のてんかん発作 第44回日本臨床神経生理学会 2018年11月9日 (東京都・東京ファッションタウンビル・シンポジスト)

(招待講演)

1. 白石秀明: 難治性てんかんの診療連携 Epilepsy Forum in Kumamoto 2018年5月17日 (熊本・招待講演)
2. 白石秀明: 新規抗てんかん薬の位置付け 小児てんかんセミナー 2018年8月3日 (秋田・招待講演)
3. 白石秀明: 小児てんかんの診療と医療連携 備後てんかんを考える会 2018年8月31日 (福山・招待講演)
4. 白石秀明: スムーズな移行医療を成功する方法は? : てんかん診療ネットワーク構築に向けて 第49回岐阜エPILEPSY研究会 2018年9月29日 (岐阜・招待講演)
5. 白石秀明: 北海道のてんかん診療の現状 第1回 Epilepsy forum in Sapporo 2018年8月9日 (札幌・招待講演)
6. 白石秀明: 子どものてんかんとその周辺領域 Epilepsy sharing session in Sendai 2018年12月5日 (仙台・招待講演)

(教育・啓発事業にかかる実績)

1. 白石秀明: てんかんとはなんでしょう? さっぽろ市民公開講座 2019年2月17日 (札幌・招待講演)
2. 白石秀明: てんかんとはどういう病気か 第41回てんかん基礎講座 2018年7月24日 (大阪・招待講演)
3. 白石秀明: てんかんとはどういう病気か 第41回てんかん基礎講座 2018年8月9日 (大阪・招待講演)
4. 白石秀明: てんかんという病気の理解・診断・治療 第27回NPO北海道思春期支援ねとワーク秋期セミナー 2018年9月15日 (札幌・招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費助成金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 白水洋史 国立病院機構西新潟中央病院脳神経外科 医長

研究要旨

稀少難治てんかんレジストりに登録された視床下部過誤腫症例，血管奇形に伴うてんかん，外傷によるてんかんについて，疫学的背景を明らかにする。

A．研究目的

日本における視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんの疫学的情報を把握する。

B．研究方法

稀少難治てんかんレジストりに登録（2014年11月～2018年12月）された症例より，視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんについて，現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究に当たり，稀少難治てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書，同意書を，当院においても倫理委員会へ承認を申請し，承認が得られている。この範疇で，対象患者の登録・研究を行う。

C．研究結果

C-1．視床下部過誤腫

レジストりに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，71例となっている。このうち67例が西新潟中央病院の症例である。2018年1月以降，新たに12例が登録されており，この間他施設から1例新たな症例の登録があった。依然として，日本の視床下部過誤腫症例はほぼ西新潟中央病院へ集約されていると言って良い。西新潟中央病院以外の症例も含め，全例で外科的治療が施されている。

C-2．血管奇形，脳血管障害によるてんかん

海綿状血管腫によるてんかんが23例，脳動静脈奇形が10例，もやもや病が1例，その他の脳血管障害によるものが35例，登録されている。2018年1月以降では，海綿状血管腫によるものが9例，その他の脳血管障害によるものが3例追加されており，脳動静脈奇形，もやもや病によるものの新規登録はみられない。

C-3．外傷によるてんかん

30例が登録されている。2018年1月以降の新規登録は，3例にとどまっている。

D．考察

D-1．視床下部過誤腫

視床下部過誤腫は，もともと20万人に1人（Sweden）の発症率というデータがあり，稀少な疾患であることが知られている。また，その薬剤難治性なてんかんの性質から，特殊な外科治療（西新潟中央病院で行われている定位温熱凝固術）が有効であることも知られており，結果的に1施設に多くの症例が集まっている結果となった。新規症例も1施設に限られており，これらのことより，同施設からの疾患概要の報告は，ほぼ国内の視床下部過誤腫の実情を示すと思われる。

D-2．血管奇形（海綿状血管腫・脳動静脈奇形）

今回は、海綿状血管腫によるてんかんの登録症例の増加がみられた。脳動静脈奇形やもやもや病は、それ自体もそれほど多い疾患ではなく、症例の追加はみられなかった。

D-3．その他の脳血管障害によるてんかん

外科治療例も少ないことから、様々な程度の血管障害（脳梗塞や脳出血）が含まれ、外科治療に至るほどの難治度ではない、焦点推定が難しい、等の要因も含まれているかもしれない。脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患が原因になり得ることから、今後増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。

D-4．外傷によるてんかん

外科治療が施行された例が少ないことと、発作消失・年単位の発作が13例(43%)含まれることから、難治度はそれほど高くない可能性がある。一方で、広範な外傷の場合、焦点診断が困難なこともあり、難治例については外科治療も困難であることも予想され、転帰が二極化する可能性も考えられる。

D-5．登録状況

前回報告時からの比較として、対象とした症例群のこの1年間における新規の症例登録は27例である。そのうち半数が視床下部過誤腫によるてんかんであった。

E．結論

一般的な印象としては、血管奇形・血管障害によるてんかんや外傷によるてんかんの方がより一般的で、視床下部過誤腫によるてんかんは極めて稀な疾患で有り、実臨床において遭遇する機会の少ないものである。しかし、このレジストリにおいては、症例登録数については逆の結果となっている。これは、視床下部過誤腫が一施設のセンター化により、症例が集約されており、このような疫学調査に反映されやすく、逆に、より一般的

と思われる血管奇形や血管障害、外傷などは症例が分散しており、限られた施設が参加している研究班からの登録のみでは、日本全体の疫学調査、病態把握は困難である事が予想される。これらの病態のより一層の把握のためには、症例登録の一般化、普及が望まれる。また、視床下部過誤腫のような、極めてまれで、かつ特殊な治療を要する症例は、少施設への集約化により、詳細な病態・疫学研究が可能となることも示唆された。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Surgical outcomes of stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma. 12th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (2017.6.28- 7.1, Bali, Indonesia)

Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Trans-third ventricular approach of stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma with bilateral hypothalamic attachment. 13th European Congress on Epileptology (2018.8.26- 8.30, Vienna, Austria)

白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 東島威史, 福田真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫に対する適切な治療戦略。日本脳神経外科学会 第77回学術総会(2018年10月10日- 10月13日, 仙台)

白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 東島威史,

福田真史，亀山茂樹。視床下部過誤腫によるてんかんにおける脳波所見の特徴。第48回日本臨床神経生理学会学術大会(2018年11月8日-10日，東京)

Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Special Strategy of stereotactic radiofrequency thermocoagulation using trans-third ventricular approach for hypothalamic hamartoma with attachment to bilateral hypothalamus. American Epilepsy Society Annual Meeting 2018 (2018.11.30-12.4, New Orleans, USA)

白水洋史，増田 浩，伊藤陽祐，東島威史，福田真史，亀山茂樹。再発・残存発作を有する視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有用性。第42回日本てんかん外科学会(2019年1月24日-25日，東京)

白水洋史，増田 浩，伊藤陽祐，東島威史，福田真史，亀山茂樹。視床下部過誤腫の臨床像と定位温熱凝固術による治療成績 - 165例における検討。第29回日本間脳下垂体腫瘍学会(2019年2月22日-23日，大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

希少てんかんに関する調査研究

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

希少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症、特に早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側巨脳症を中心にRES-Rシステムに登録するための準備を中心に研究活動を行なった。二次調査を含め倫理委員会の承認を得て、新たに17例の登録を行った。今後も登録症例数数を増やして行く予定である。

A. 研究目的

希少てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行うことで、個々の医療機関のみでは指定難病の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、類縁難病の疾患概念の確立、難病医療ケア体制の整備を実施もしくは提言することが本研究班の目的であるが、その中で、主に乳児のてんかん性脳症を中心に、当院の新たな症例を登録する。

B. 研究方法

1) 主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West症候群、Dravet症候群、Aicardi症候群、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RES-Rシステムに登録を行う。これにより、希少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。今年度は、このシステムに参加するために倫理委員会での承認を得ることを目標とした。

2) 本研究班の二次研究であるてんかんの死因に関する横断研究のため、当院でてんかんのため診療を受けた患者のうち、何らかの理由で死亡した患者の診療情報を取得し、RES-Rシステムに登録する。本研究に関しても、倫

理委員会への申請、承認を目標とした。

3) 担当している3疾患（早期ミオクロニー脳症、片側巨脳症）の個票の改定を行う。

（倫理面への配慮）

本年度は、RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成した。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わない研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行うこととした。患者情報は、当センター内で匿名化し、RES-Rシステムには個人情報登録されない。また、研究分担者が対応表を厳重に管理する。てんかんの死因に関する横断研究に関しても同様の倫理的配慮を行い、申請を行った。

C. 研究結果

1) 倫理審査で承認を得て、新たに乳児期発祥のてんかん患者（片側巨脳症等）17例の登録を行った。

2) 倫理審査で承認を得た。現在、対象2例の診療情報を収集しており、今後登録を予定している。

3) それぞれの疾患に関する新たな情報を記入し、改定を行った。

2018年7月20日・東京

D. 考察

倫理委員会の承認が終了したため、研究を遂行できる状態となった。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし

E. 結論

今後は症例の登録を継続し、症例の集積を行う。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeguchi R, Haginoya K, Uchiyama Y, Fujita A, Nagura M, Takeshita E, Inui T, Okubo Y, Sato R, Miyabayashi T, Togashi N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Sasaki M. Two Japanese cases of epileptic encephalopathy associated with an FGF12 mutation. Brain Dev. 40(8):728-732, 2018

2) Miyatake S, Kato M, Sawaishi Y, Saito T, Nakashima M, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Recurrent SCN3A p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria. Ann Neurol. 84(1):159-161, 2018

2. 学会発表等

齋藤貴志 . 小児の外科適応評価 . 第52回日本てんかん学会学術集会 . 2018年10月26日 . 横浜

3. 教育・啓発事業

齋藤貴志 . 小児の神経学的所見の取り方 . 国立精神・神経医療研究センター小児神経セミナー .

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 准教授

研究要旨

平成26年度より行っている“稀少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”の延長として、平成29年度から本研究は“稀少てんかんに関する調査研究”に移行した。平成30年末までにRES-Rの研究期間延長を各参加施設で行った。研究分担者が疾患担当をしているスタージウェーバー症候群は、その中の対象疾患の一つである。スタージウェーバー症候群では、小児慢性特定疾病制度を利用する小児患者が増加している。一方で、成人例に対しての指定難病制度の利用は限定的である。指定難病制度の周知は小児科を中心になされてきたが、成人科への移行をした患者では、必ずしも制度の認知が高くないと考察される。本レジストリ研究においても、参加施設の多くが小児施設であるため、成人患者での実態を掴みづらいことは否めない。また、診断基準では、非典型例においては、顔面ポートワイン斑や脳軟膜血管腫からの*GNAQ*遺伝子モザイク変異の同定を必要としている。スタージウェーバー症候群が難病に指定されて以降、脳軟膜血管腫の遺伝子検査を行った例はなく、顔面ポートワイン斑からは4例のみであった。診断のための生検は、患者への身体的および精神的負担を伴い、手技に伴うリスクを重視したための結果と思われる。特に脳軟膜血管腫生検に伴う神経合併症は重要な問題である。さらに、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも、本検査は現実的ではないことが考えられた。これらの結果より、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。よって、成人科への周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われる。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑、緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000~100,000 出生に1例の発生とされており、本邦に1,000人ほどの患者がいると考えられる。しかしながら、今までに正確な疫学調査はされておらず、本邦における患者数は把握できていない。本研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。

さらに、現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることを目標とする。

平成29年よりスタージウェーバー症候群は小児慢性特定疾病に認定された。よって、小児例は小児慢性特定疾病制度を、成人例は指定難病制度を利用するということになる。指定難病制度での診断基準において、非典型例では生検による脳軟膜血管腫または顔面ポートワイン斑からの*GNAQ*遺伝子変異を必要としているが、本遺伝子検査の実施数と問題点を検討する。それらより現行指定難病診断

基準について検討を行う。

B. 研究方法

本レジストリ研究は平成 26 年度から 28 年度まで行われていた“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”を引き継ぐものである。疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行う。

また、平成 30 年より本症候群は小児慢性特定疾病に認定された。本施設での小児慢性特定疾患の利用と指定難病制度の利用率を求め、各々について考察を行う。

現行の指定難病に対する診断基準では、脳軟膜血管腫、顔面ポートワイン斑、緑内障の 3 所見が揃い、かつ一定以上の症状を有することを確定診断に求めており、所見が揃わない際には脳軟膜血管腫や顔面ポートワイン斑から生検による遺伝子検査を定めている。遺伝子検査を行った症例数と、有効性および問題点の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本レジストリに際して、各々の参加施設において倫理委員会の承認を受けての登録となっている。順天堂大学においては、順天堂大学医学部倫理委員会より承認を受けている(番号 18-172:平成 30 年 10 月 18 日付)。患者または患者家族に説明文書を用い、研究の主旨を説明し、同意を取得した。

C. 結果

前研究から引き続きレジストリ登録を行うため、各施設において倫理委員会へ再提出を行い、レジストリの延長が行われた。

平成 29 年に順天堂大学で行ったスタージ

ウェーバー症候群に対する指定難病申請割合の調査では 16.7%の患者で制度を利用していた。平成 30 年での小児慢性特定疾病と指定難病制度の利用率を比較した。指定難病制度を利用していた小児例は、全て小児慢性特定疾患制度へ移行しており、さらに新規例においても小児慢性特定疾病制度を使用していた。当院で治療を終了した例は、自宅近隣施設で治療および経過観察をしている。その中で成人科への移行医療をしている患者では指定難病制度の利用はみられなかった。精神神経系成人科への指定難病制度の周知が必要と考えられた。

診断確定のために遺伝子検査を行った例は本邦全体で 4 例あり、いずれも顔面ポートワイン斑からのものであり、うち 2 例で *GNAQ* 遺伝子変異を認めた。脳軟膜血管腫からの生検例はなかった。順天堂大学で皮膚および脳軟膜血管腫からの遺伝子検査を検討した例は各々 1 例あったが、患者家族との話し合いより実施はしなかった。生検に伴う合併症発生を危惧したための選択である。特に脳軟膜血管腫生検に伴う神経合併症は重要な問題となる。これらより患者への負担とリスクを重視する必要があることが分かる。また、遺伝子検査が可能な施設が本邦で 1 施設に限られる事からも実施は現実的でないことが分かった。

これらの結果より、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。成人科への周囲とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Chougar L, Hagiwara A, Maekawa T, Hori M, Andica C, Iimura Y, Sugano H, Aoki S. Limitation of neurite orientation dispersion and density imaging for the detection of focal cortical dysplasia with a "transmantle sign". Phys Med. 2018 Aug;52:183-184.
 - 2) Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino K, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations, J Neuroradiol, in print, 2019
2. 学会発表
 1. 中島 円, 菅野秀宣, 鈴木皓晴, 三橋 匠, 新井 一: 脳深部刺激療法の IPG 交換から学んだ VNS の最適なデバイス位置. 第 41 回日本てんかん外科学会, 奈良, 18 Jan. 2018
 2. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 浅野 恵子, 中島 円, 肥後 拓磨, 飯村 康司, 鈴木皓晴, 新井 一. functional MRI 及び diffusion MRI を用いた言語可塑性関連領域及びネットワークの検討 第 41 回日本てんかん外科学会, 奈良, 18 Jan. 2018
 3. 飯村康司, 菅野秀宣. Epileptogenic high-frequency oscillations skip the motor area with drug-resistant multilobar epilepsy 第 60 回 日本小児神経学会 幕張 Mar 2018
 4. 三橋匠, 菅野秀宣, 中島円, 肥後拓磨, 飯村康司, 新井一. Association Area and Connectivity in Childhood using functional MRI and diffusion MRI 第 60 回 日本小児神経学会 幕張 Mar 2018
 5. Sugano H. Approach selection for hemispherectomy, Epilepsy surgery technical meeting Vienna, Sep 2018
 6. Iimura Y. Callosotomy followed by posterior quadrantectomy in Sturge-Weber syndrome. Epilepsy surgery technical meeting Vienna, Sep 2018
 7. 菅野秀宣. 発作間欠期脳波からエントロピーを特徴量としたてんかん焦点診断の有効性. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 8. 飯村康司. Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 9. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 中島 円, 肥後拓磨, 飯村 康司, 鈴木 皓晴, 川村 海渡, 新井一 Passive functional mapping における適切な言語機能局在同定法の検討. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 10. 菅野 秀宣. 都市部におけるてんかん診療連携の現状と問題点, その課題と方策. 第52回 日本てんかん学会学術集会, 横浜, Oct 2018
 11. 菅野秀宣, 鈴木皓晴, 中島 円, 飯村 康司, 三橋匠, 新井一, 布施木恵子. 扁桃体肥大による側頭葉てんかんの手術よりてんかん原性を考える 第52回 日本てんかん学会学術集会, 横浜, Oct 2018
 12. 肥後 拓磨, 菅 康郎, 三島 有美子, 吉田賢作. 当院に通院するてんかん患者の就

- 労状況について 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
13. 三橋 匠、菅野 秀宣、中島 円、肥後 拓磨、飯村 康司、鈴木 皓晴、新井 一. てんかん外科戦略における言語機能 High Gamma Activity Mapping の検討第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 14. 飯村康司、菅野秀宣、鈴木皓晴、三橋匠、新井一. Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges. 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 15. 飯村康司、大坪宏 Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate. 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 16. Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Mitsuhashi T, Kawamura K, Higo T, Arai H. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp EEG in patient with epileptic spasms without MRI abnormality. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 17. Iimura Y, Sugano H. Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 18. Mitsuhashi T, Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Suzuki H, Kawamura K, Arai H. Appropriate Language Task and Features for Physiological Localization during Passive Functional Mapping. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 19. Kawamura K, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Arai H. Functional MRI and Structural Connectome Mapping Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec
- 教育・啓発事業
- 2019年3月17日：パープルデイ東京、順天堂大学
- 2019年3月24日：スタージウェーバー家族会、順天堂大学
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究：発症機序

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

目的：Rasmussen症候群の診療ガイドラインを策定するため、発症機序データを作成する。

方法：文献的に調査した。

結果：脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定されていた。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞がgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察された。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察された。慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測された。

考察：発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

A．研究目的

Rasmussen症候群は慢性進行性の疾患で、健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後に、あるいは先行感染なく限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、てんかん発作で発病する疾患である。通常の抗てんかん薬治療のみではてんかん発作が難治に経過し、半球性脳萎縮、片麻痺・知的障害が次第に出現する。この症候群の診療ガイドラインを策定し、早期診断、早期の適切な治療導入を遍く可能とし、予後不良症例を減少させたい。

B．研究方法

厚生労働省の委託を受けて、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業：EBM普及推進事業Minds（マインズ）に従って、診療ガイドラインを策定する。今年度は診療ガイドラインの中の「概説」の中の「2. 発症機序」について案を策定、慢性期の免疫病態についても検討する。

（倫理面への配慮）

公的に明らかになったデータを調査するため、該当しない。

C．研究結果

1. 病理所見からみた発症機序に関する知見

神経病理では皮質炎症、神経細胞の減少、グリア増生を特徴とすると報告されている（Lancet Neurol 2014; 13: 195-205）。炎症はT細胞優位の細胞浸潤で血管周囲炎症細胞浸潤を形成し、活性化ミクログリアが存在、結節を形成する。また、反応性アストロサイト増生からなるグリオーシスがみられる（Lancet Neurol 2014; 13: 195-205、Ann Neurol, 2002; 51: 311-318、Brain 2005; 128: 454-471）。脳に浸潤するT細胞の多くがCD3CD8陽性で細胞傷害性T細胞と推測され、一方、脳実質内にはマクロファージ、B細胞、形質細胞、ウィルス封入体がないことが報告され

ている。

以上から、細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定される。

2. 細胞傷害性T細胞による発症を示唆する病理以外の知見

患者髄液でgranzyme Bが高値で、特に、発病初期に著しく高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。患者血液中に、NMDA型GluR由来ペプチドに反応してgranzyme Bを分泌するCD8+T細胞が存在し、CD8+T細胞のgranzyme B分泌を刺激するペプチドの数が、経過とともに増えていく。また、CD8+T細胞は、NMDA型GluR由来ペプチドのみならず、FluA由来ペプチドにも反応してgranzyme Bを分泌する (精神・神経疾患研究委託費、19指-6 てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究、2008年度報告書、p57-79)。

以上より感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察される。

3. ミクログリアによる変性による発症を示唆する知見

脳に活性化ミクログリアが存在 (Ann Neurol, 2002; 51: 311-318、Neurology 1999; 53: 2199-2203)、活性化ミクログリアが分泌するサイトカインの中で、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN γ) が髄液中で高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。ミクログリアは補体を認識しシナプスを減少させ、神経萎縮をもたらすとされ (Annu Rev Neurosci 2012; 35: 369-389)、RS脳組織での補体の沈着が報告されている (Neuron 1998;20(1): 153-163) ことから、神経萎縮に関

与している可能性がある。

以上より活性化ミクログリアが、CNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察される。

4. 慢性期免疫病態機序に関する知見

4-1. 抗神経抗体

GluR3 (GluA3)、GluN2B、alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor、Munc-18 (STXB P1)抗体などの検出報告があるが、血漿交換療法の有効例は少ない (Lancet Neurol 2014; 13: 195-205)。経時的な測定では、GluN2B抗体は発症時ではなく発作が頻回となる時期に高濃度となり、2次的に形成されるものと推測される (Epilepsy Research 2015; 113 34-43)。

以上より抗神経抗体の作用は発症というより2次的な役割が想定される。

4-2. アルブミン

アルブミン濃度が高いとKir4.1の機能低下が起こり、K⁺イオンがシナプス間隙で増加し、興奮性が高まる (Brain 2007; 130:5355-47)。慢性期に髄液アルブミン濃度が高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。

以上より、高濃度アルブミンが発症時というより慢性期の興奮性に寄与していると推察される。

D. 考察

Rasmussen症候群は本邦の患者数が250人程度と考えられてきている希少てんかんで、RES-R登録でも20例の登録があるのみである。そのため、十分なエビデンスのある発症病態は明らかにはなっていない。

今回の発症機序に関する文献検索では、手術例などの脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定さ

れている。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察されている。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察されている。

慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測される。

E . 結論

Rasmussen症候群の発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nami Araya, Yukitoshi Takahashi, Masayuki Shimono, Tomofumi Fukuda, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Hirotomo Saito, A Recurrent Homozygous NHLRC1 Variant in Siblings with Lafora disease, Human Genome Variation, 2018; 5: 16. DOI 10.1038/s41439-018-0015-9
2. Rumiko Takayama, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Koichi Baba, Naotaka Usui, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities, Brain & Development, 2018;

40: 601-606. doi:

10.1016/j.braindev.2018.02.014.

3. Taisei Mushiroda, Yukitoshi Takahashi, Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tanii, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo, for the GENCAT Study Group, Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. JAMA Neurology, 2018 Jul 1; 75(7): 842-849. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0278.
4. Toshiyuki Yamamoto, Keiko Shimojima, Yuki Ueda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Eri Imagawa, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in male brothers with different neurological disorders – leukodystrophy and autism. Human Genome Variation 2018; 5:18, DOI 10.1038/s41439-018-0020-z.
5. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R,

- O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness, *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 25. doi: 10.1093/ndt/gfy063.
6. Keiko Hatano, Hideyuki Matsumoto, Akihiko, Mitsutake, Junko Yoshimura, Aya Nomura, Sumihisa Imakado, Yukitoshi Takahashi, Hideji Hashida, Toxic epidermal necrolysis in autoimmune limbic encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies, *Case Reports in Neurology*, 2018; 10: 207-212. DOI: 10.1159/000491690.
 7. Go Taniguchi, Hitomi Fuse, Yumiko Okamura, Harushi Mori, Shinsuke Kondo, Kiyoto Kasai, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Improvement of anti-N-methyl-D-aspartate-receptor-antibodies-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy, *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 2018; 10: 96-98.
 8. Petrus J de Vries, Elena Belousova, Mirjana P Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B d'Augères, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John C Kingswood, John A Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, *Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study*, *Epilepsia open*, 2018; 1-12. DOI:10.1002/epi4.12286
 9. Tomokazu Kimizu, Yukitoshi Takahashi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy, *Seizure*, 2018; 63:85-90.
 10. Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beure d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, *Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study*, *Epilepsia open*, 2018; 1-12. DOI:10.1002/epi4.12286
 11. Shinsaku Yoshitomi, Atsushi Ishii, Eriko

- Koshimizu, Hiroto Saito, Katsumi Imai, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Satoko Miyatake, Shinichi Hirose, Takako Fujita, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS), *Seizure*, 2019; 65:118-123.
12. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Asako Horino, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel, *Therapeutic drug monitoring*, in press.
 13. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Satohiko Kondou, Yushi Inoue, Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia, *Brain & Development*, in press.
 14. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Toru Okanishi, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Jun Yoshimoto, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation, *Epileptic Disorders*, in press.
 15. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: *The Causes of Epilepsy*, p330-335, Cambridge University Press, 2018.
 16. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、*抗てんかん薬*、*medicina* 2018; 55(4): 58-62.
 17. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、抗てんかん薬の作用機序と副作用、*小児内科*、2018; 50(4): 549-553.
 18. 高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、山崎悦子、吉富晋作、美根潤、堀野朝子、小池敬義、大松泰生、森岡景子、福岡正隆、*脳炎後てんかんの病態・治療、臨床精神薬理* 2018、21(6): 741-749.
 19. 永瀬静香、親里嘉展、多屋馨子、高橋幸利、新井智、奥野英雄、黒田誠、高崎智彦、片野晴隆、荻美貴、近平雅嗣、押部智宏、中谷尚子、中尻智史、米谷昌彦、*詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗NMDA型GluRに対する抗体陽性脳炎の小児3症例*、*Neuroinfection*、2018; 23(1): 127-133.
 20. 上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利、*免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた1例*、*脳と発達*、2018; 50: 282-287.
 21. 小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳、*肺小細胞癌を合併した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の1剖検例*、*診断病理*、2018; 35(1): 41-46.
 22. 高橋幸利、江川潔、*小児疾患の診断治療基準：進行性ミオクローヌステんかん*、*小児内科*、2018; 50 巻増刊号: 762-763.
 23. 高橋幸利、*続編：てんかんを分かり易く*

- 理解するための神経科学、免疫-2: Rasmussen 症候群、てんかん研究、2019 ; 36 : 667-671.
24. 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中.
 25. 高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤温、マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA 型 GluR 抗体(ELISA)陽性であった急性脳症の一例、総合病院精神医学、印刷中.
 26. 高橋幸利、福岡正隆、「指定難病ペディア 2019」ラスムッセン脳炎、日本医師会雑誌特別号 2019年6月15日刊行予定、印刷中.
 27. 加藤歩、高柳勝、宮林拓矢、鈴木佐和子、相原悠、守谷充司、鈴木力生、川合英一郎、北村太郎、西尾利之、村田祐二、大浦敏博、佐々木和人、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった Bickerstaff 型脳幹脳炎の男児例、仙台市立病院医誌、2018 ; 38 : 33-37.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、てんかん診療 update : 診断のコツ、第1回小児てんかん三重病院セミナー。2018年4月27日、津.
 2. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん診断のコツ、中山道てんかん治療を考える会-2018-、2018年6月28日、美濃加茂.
 3. 高橋幸利、ウエスト症候群のエビデンスとピットフォール、第4回神奈川県央小児てんかんネットワーク。2018年7月3日、厚木.
 4. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診
- 断から難治てんかんの鑑別・治療へ、フイコンパ学術講演会 in 高知、2018年7月12日、高知.
 5. 高橋幸利、AMPA 受容体とてんかんの病態・治療、AMPA 受容体を考える会、2018年9月25日、横浜.
 6. 高橋幸利、脳炎とてんかん AMPA 受容体が果たす役割、Fycompa Expert Meeting ~ベストコースを考える~(仙台) 2018年9月29日、仙台.
 7. 高橋幸利、AMPA 受容体の関与するてんかん、桜山てんかんセミナー、2018年10月18日、名古屋.
 8. 高橋幸利、グルタミン酸と AMPA 受容体 ~基礎と臨床の Translatability ~、第52回日本てんかん学会学術集会 共催シンポジウム1、2018年10月25-27日、横浜.
 9. 高橋幸利、細胞傷害性T細胞の役割、第52回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム8、2018年10月25-27日、横浜.
 10. 高橋幸利、てんかん診療 update : 発作型診断のコツ、第2回小児てんかん三重病院セミナー。2018年11月16日、津.
 11. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診断と脳炎後てんかん、青森県小児てんかん懇話会、2018年12月1日、青森.
 12. 高橋幸利、てんかんにおける AMPA 受容体の役割、脳炎関連てんかん治療を考える会、2018年12月13日、仙台.
 13. 高橋幸利、AMPA 受容体の関与するてんかん、Glutamate Conference、2019年2月3日、東京.
 14. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作の鑑別診断から治療へ、小児てんかんを考える会 in 静岡、2019年2月7日、静岡.
 15. 高橋幸利、ビデオで学ぶ AMPA 受容体関

- 連てんかん、第2回 大阪南 小児てんかんクリニックカンファレンスセミナー、2019年2月14日、大阪。
16. 高橋幸利、長尾雅悦、遠山潤、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、藤田浩史、白神浩史、金子英雄、澤井康子 . West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study : 低酸素性脳障害 52 症例の検討 . 第 121 回日本小児科学会学術集会、2018 年 4 月 20 日-22 日、福岡.
 17. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：髄液活性化補体の経時的変動、第 60 回日本小児神経学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、千葉.
 18. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、森寿、高野志保、GluN2B 抗体と GluN1 抗体の NMDA 型 GluR 複合体内在化作用の in vivo 比較研究、第 30 回日本神経免疫学術集会、2018 年 9 月 20 日-21 日、郡山.
 19. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、先天性 GPI 欠損症の病態と診断：補体制御因子-DAF (CD55)、日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 10 日-13 日、横浜.
 20. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：髄液活性化補体と予後、第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19 日-20 日、東京.
 21. 高橋幸利、井上有史、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症候群 NHO-Japan 512 case

early treatment study : 治療順位と有効性の検討、第 52 回日本てんかん学会学術集会、2018 年 10 月 25 日-27 日、横浜.

22. 高橋幸利、井上有史、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症候群 NHO-Japan 512 case early treatment study : 感染症長期抑制の検討、第 52 回日本てんかん学会学術集会、2018 年 10 月 25-27 日、横浜 .

教育・啓発事業

1. 高橋幸利、ウエスト症候群：予後を考える、ウエスト症候群患者家族会第二回交流会懇親会 . 2018 年 5 月 27 日、東京 .
2. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、てんかん、2018 年 6 月 19 日 .
3. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護学部、てんかん、2018 年 6 月 12 日 .
4. 高橋幸利、岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学成育コース、てんかん特論、2019 年 1 月 18 日 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授

研究要旨

研究において27疾患を含む21の稀少てんかん症候群およびそれ以外の稀少てんかんと24の原因疾患を対象にレジストリを構築した。関東地区で症例を集積し、さらに追跡調査を行って稀少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを推進している。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

A．研究目的

稀少てんかん（対応する原因疾患を含む）の関東地区レジストリを行い、患者数の把握、医学的および日常・社会生活上の根拠・問題点を抽出し、診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行い、さらに予後調査を行って医療の向上・QOL 向上・政策提言に活用しうる知見の収集を行う。これらにより、稀少てんかんに対する医療支援体制の充実、重篤な障害の減少、医療社会経済効果を得るようにする。

B．研究方法

すべての稀少てんかん症候群につき、疾患登録、29ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究、そのなかで新規に発症した稀少てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者につき縦断的観察研究を行う。これらの3つの研究で得られたエビデンスに基づき、診断基準および重症度分類の策定・改訂を行い、日本てんかん学会に診断基準の承認を得る。併せて診療ガイドラインの策定・改訂を行い、日本てんかん学会に承認を得て公表する。倫理委員会の承認を得てWEB入力フォーマットに症例登録を継続する。目標達成の見込みは

3年間で50症例とした。

（倫理面への配慮）：本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが、番号化するため患者や個人の名前、身元が明らかになることはなく登録者のプライバシーは保護される。

C．研究結果

現在までの登録疾患リスト

1. West 症候群（點頭てんかん）10例、
 2. ミオクロニー欠神てんかん 1例
 3. Lennox-Gastaut 症候群 1例
 4. 進行性ミオクローヌスてんかん 1例
 5. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん 2例
 6. Angelman 症候群 1例
 7. Dravet 症候群 3例
 8. その他の焦点てんかん 6例
 9. その他の全般てんかん 3例
- その他の未決定てんかん 2例

D．考察

稀少てんかんを全国規模で集積、追跡調査を行うことにより病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることができる。本研究は稀少てんかん患

者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討、全体及び疾患分類別死亡率の推定に有用と思われた。

E．結論

本研究により、希少てんかん症候群の診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

F．健康危険情報

本研究は疾患登録と観察研究から構成されるため患者への侵襲はなく、個人への不利益は極めて低いと考えられる。

G．研究発表

論文発表

山本 仁．新生児けいれん 小児科領域における診断・治療の現状．技術情報 2018;(1): 419-424

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
浜野晋一郎	West症候群の治療アップデート	日本小児神経学会教育委員会	小児神経学の進歩(第47集)	診断と治療社	東京	2018	2-16
浜野晋一郎	Kleine-Levin症候群		別刷 日本臨床領域別症候群シリーズ No.1 内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-1	日本臨床社	東京	2018	20-24
Ikeda A	Subdural EEG in frontal lobe epilepsy, In Invasive studies of the human epileptic brain	Lhatoo S, Kahane P, Luders HO	Invasive studies of the human epileptic brain	Oxford University Press		2019	312-325
十河正弥、十河純平、音成秀一郎、池田昭夫訳	第60章 脳の活動状態:睡眠,脳波,てんかん,精神病,認知症	John E. Hall, 監訳 石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二	ガイドン生理学原著第13版	エルゼビア・ジャパン株式会社	東京	2018	684-693
十川純平、池田昭夫	てんかん	門脇孝、小室一成、宮地良樹監修	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2018-2019			2019	509-516
村井智彦、人見健文、池田昭夫	進行性ミオクローヌステんかん-成人、希少てんかんの診療指標	日本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2018	75-78
坂本光弘、松本理器、池田昭夫	自己免疫介助性脳炎・脳症	日本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2018	146-149
吉村元、池田昭夫	てんかん	猿田享男、北村惣一郎	てんかん、私の治療2019-20年度版	日本医事新報社	東京	2019	In press
十河正弥、池田昭夫			日本臨床2019年増刊「医薬品副作用学(第3版)上巻-薬剤の安全使用アップデート-			2019	In press
金星匡人、大野行弘、池田昭夫	てんかん発症におけるイオンチャネルおよび受容体の機能異常	加藤天美編	ペランパネルによるてんかん治療ストラテジー	先端医学社		2018	先端医学社

今井克美	Q25 食事療法はどのように行われますか？	谷口豪、西田拓司、廣實真弓編「てんかん支援Q&A-リハリ・生活支援の実践」	医歯薬出版株式会社、東京、	p66-67、	2018年6月1日発行	2017	41-44
北浦弘樹、柿田明美	AMPA型グルタミン酸受容体の構造とシナプス伝達機構	加藤天美	ペランパネルによるてんかんの治療ストラテジー	先端医学社	東京	2019	17-21
加藤光広	大脳皮質形成異常	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患の診断治療基準第5版 小児内科増刊号	東京医学社	東京	2018	708-709
川合謙介	てんかん	一杉正仁、武原格	臨床医のための疾病と自動車運転	三輪書店	東京	2018	49-57
岡本伸彦	最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング	大阪母子医療センター	こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 大阪母子医療センターの今	バリューメディカル		2018	
倉橋宏和、奥村彰久	てんかん	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児臨床栄養学	診断と治療社	東京	2018	302-305
白石秀明	ペランパネル		日本臨床・特集 てんかん診療 - 全ての医師のための診断・治療のコツ - : てんかんの最新医療	日本臨床社	東京	2018	PP 970-974
白石秀明	意識障害を主症状とするてんかん		小児内科・特集 けいれん・意識障害	東京医学社	東京	2018	PP 633-638
白石秀明	全般てんかん		小児内科・小児疾患の診断治療基準第5版	東京医学社	東京	2018	PP 764-765
白石秀明	北海道てんかん診療ネットワークに根ざした遠隔てんかん診療の試み	千葉伸太郎、千葉茂	睡眠医療・特集 遠隔睡眠学	ライフ・サイエンス	東京	2018	PP 177-182
Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi	Epilepsy in Dentatorubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA).	SHORVON et al	The Causes of Epilepsy	Cambridge University Press	UK	2018	330-335
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎	永井良三、他	今日の疾患辞典～検査処方例つき～	カイ書林		2018	

高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、山崎悦子、吉富晋作、美根潤、堀野朝子、小池敬義、大松泰生、森岡景子、福岡正隆	脳炎によるてんかんとペランパネルによるアプローチ	加藤天美	ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー	先端医学社	東京	2018	67-72
高橋幸利	急性脳炎	水口雅、他	「今日の小児治療指針」第17版	医学書院	東京	印刷中	
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎	水澤英洋	今日の疾患辞典	エイド出版	東京	印刷中	
山本 仁	憤怒けいれん	福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2018	1464 - 1465
Matsudaira T, Inoue Y	Startle-Induced and Other Sensory-Induced Epilepsy	Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E	The Causes of Epilepsy	Cambridge University Press	London	2019	872-7

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamano S, Nagai T, Matsuura R, Hirata Y, Ikemoto S, Oba A, Hiwatari E.	Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan.	Brain and Development	40/8	685-692.	2018
Hamano S, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M.	Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus.	Journal of the Neurological Sciences	396	150-158	2018
Matsuura R, Hamano S, Iwamoto T, Shimizu K, Ohashi H.	First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan. 2018;81:52-53.	Pediatric Neurology	81	52-53	2018
Hirata Y, Hamano S, Ikemoto S, Oba A, Matsuura R.	Quantitative evaluation of regional cerebral blood flow changes during childhood using 123I-N-isopropyl-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography.	Brain and Development	40/10	841-849	2018
Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Kikuchi K.	Maturational Changes of Gamma-Aminobutyric Acid A Receptors Measured With Benzodiazepine Binding of Iodine 123 Iomazenil Single-Photon Emission Computed Tomography.	Pediatric Neurology	82	19-24	2018
Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Kouchihara R, Hirata Y, Matsuura R.	Enhancement and bilateral synchronization of ripples in atypical benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes.	Clinical Neurophysiology	129/9	1920-1925	2018
Daida A, Hamano S, Ikemoto S, Matsuura R, Nakashima M, Matumoto N, Kato M.	Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive.	Epileptic Disorders	20/4	313-318	2018
松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 平田佑子, 小一原玲子.	欠神発作重積状態に対してlevetiracetam静注が有用であった2例	脳と発達	50/6	439-440	2018
平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 池本智, 樋渡えりか	點頭てんかんの治療遅延と遅延要因; 20年間における変化: ,	脳と発達	51/1	10-14	2019
久保田淳, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 南谷幹之, 小川潔	重症筋無力症の胸腺摘出術周術期における免疫グロブリン大量静注療法の有用性.	埼玉県医学会雑誌	53	276-279	2018

Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M.	Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	40(10)	1947-951	2018
Shima T, Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T.	Effects of antiepileptic drugs on microglial property.	Epilep Seizure (Journal of JES)	2018(10)	22-32	2018
林雅晴.	てんかん診療Update 病因と疫学.	Pharma Medica	36(8)	9-12	2018
林雅晴.	浸透圧脳圧降下薬の作用機序と使用上の注意点.	小児内科	50(4)	590-592	2018
Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS).	Seizure	65	118-23	2019
Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S.	Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene.	Stem Cell Res	28	100-4	2018
Tanaka Y, Higurashi N, Shirasu N, Yasunaga S, Moreira KM, Okano H, Hirose S.	Establishment of a human induced stem cell line (FU002-A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous R1525X mutation in SCN1A gene.	Stem Cell Res	31	11-5	2018
Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S.	A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features.	Brain Dev	40(10)	926-30	2018
Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S.	Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome.	Am J Med Genet A	176(3)	657-62	2018
Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H.	Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene.	Brain Dev	40(3)	226-8	2018
Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S.	CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report.	Brain Dev	40(2)	130-3	2018
Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Hirose S, Hiraiwa R, Maegaki Y, Ohno K.	Further characterization of CAPOS/CAOS syndrome with the Glu818Lys mutation in the ATP1A3 gene: A case report.	Brain Dev	40(7)	576-81	2018

Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratosa JM, Duron RM, Nguyen VH, Wight JE, Martinez-Juarez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, et al.	Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy.	N Engl J Med	378 (11)	1018-28	2018
Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S	Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions	Epilepsia	59	2231-39	2018
J. Tsai, A. Ikeda, S.B. Hong, S. Likasitwattanakul, and A. Dash,	Efficacy, safety, and tolerability of perampanel in Asian and non-Asian populations.	Epilepsia,	In press		2019
S. Neshige, K. Kobayashi, M. Matsuhashi, T. Hitomi, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, R. Matsumoto, S. Miyamoto, R. Takahashi, H. Maruyama, and A. Ikeda	A rational, multi-spectrum mapping algorithm for primary motor cortex: a primary step before cortical stimulation.	Epilepsia	In press		2019
.Hitomi, M. Inouchi, H. Takeyama, K. Kobayashi, S. Sultana, T. Inoue, Y. Nakayama, A. Shimotake, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, K. Chin, R. Takahashi, and A. Ikeda	Sleep is associated with reduction of epileptiform discharges in benign adult familial myoclonus epilepsy.	Epilepsy Behav Case Rep	11,	18-21	2018
H. Yoshimura, R. Matsumoto, H. Ueda, K. Ariyoshi, A. Ikeda, R. Takahashi, and N. Kohara	Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital.	Seizure	61	23-29	2018
M. Togo, T. Hitomi, T. Murai, H. Yoshimura, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, M. Kawamoto, N. Kohara, R. Takahashi, and A. Ikeda	Short "Infraslow" Activity (SISA) With Burst Suppression in Acute Anoxic Encephalopathy: A Rare, Specific Ominous Sign With Acute Posthypoxic Myoclonus or Acute Symptomatic Seizures	J Clin Neurophysiol	35(6)	496-503	2018

S. Neshige, R. Matsumoto, M. Inouchi, K. Kobayashi, A. Shimotake, H. Maruyama, R. Takahashi, and A. Ikeda	Absence of an Autonomic Sign Assists in the Diagnosis of Extratemporal Lobe Epilepsy Manifesting Generalized Convulsion with Retained Awareness.	Intern Med	1740-18		2018
S. Neshige, M. Matsubishi, K. Kobayashi, T. Sakurai, A. Shimotake, T. Hitomi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, R. Matsumoto, R. Takahashi, S. Miyamoto, H. Maruyama, M. Matsumoto, and A. Ikeda,	Multi-component intrinsic brain activities as a safe alternative to cortical stimulation for sensori-motor mapping in neurosurgery.	Clin Neurophysiol	129(9)	2038-2048	2018
T. Mukai, M. Kinboshi, Y. Nagao, S. Shimizu, A. Ono, Y. Sakagami, A. Okuda, M. Fujimoto, H. Ito, A. Ikeda, and Y. Ohno,	Antiepileptic Drugs Elevate Astrocytic Kir4.1 Expression in the Rat Limbic Region	Front Pharmacol,	9	845	2018
Kinboshi M, Shimizu S, Mashimo T, Serikawa T, Ito H, Ikeda A, Takahashi R, Ohno Y	Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1) Mutant Rats,	International Journal of Molecular Sciences	In press	In press	2018
K. Kobayashi, T. Hitomi, R. Matsumoto, M. Watanabe, R. Takahashi, and A. Ikeda	Nationwide survey in Japan endorsed diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy.	Seizure	61	14-22	2018

<p>H. Ishiura, K. Doi, J. Mitsui, J. Yoshimura, M.K. Matsukawa, A. Fujiyama, Y. Toyoshima, A. Kakita, H. Takahashi, Y. Suzuki, S. Sugano, W. Qu, K. Ichikawa, H. Yurino, K. Higasa, S. Shibata, A. Mitsue, M. Tanaka, Y. Ichikawa, Y. Takahashi, H. Date, T. Matsukawa, J. Kanda, F.K. Nakamoto, M. Higashihara, K. Abe, R. Koike, M. Sasagawa, Y. Kuroha, N. Hasegawa, N. Kanesawa, T. Kondo, T. Hitomi, M. Tada, H. Takano, Y. Saito, K. Sanpei, O. Onodera, M. Nishizawa, M. Nakamura, T. Yasuda, Y. Sakiyama, M. Otsuka, A. Ueki, K.I. Kaida, J. Shimizu, R. Hanajima, T. Hayashi, Y. Terao, S. Inomata-Terada, M. Hamada, Y. Shirota, A. Kubota, Y. Ugawa, K. Koh, Y. Takiyama, N. Ohsawa-Yoshida, S. Ishiura, R. Yamasaki, A. Tamaoka, H. Akiyama, T. Otsuki, A. Sano, A. Ikeda, J. Goto, S. Morishita, and S. Tsuji,</p>	<p>Expansions of intronic TTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy</p>	<p>Nat Genet</p>	<p>50(4)</p>	<p>581-590</p>	<p>2018</p>
<p>T. Inoue, M. Inouchi, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, T. Hitomi, M. Daifu-Kobayashi, K. Kobayashi, M. Nakatani, K. Kanazawa, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, R. Takahashi, and A. Ikeda</p>	<p>Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow?</p>	<p>J Clin Neurophysiol</p>	<p>doi:10.1097/WNP.0000000000000527</p>	<p>53 - 67</p>	<p>2018</p>

S. Inaida, K. Kanemoto, S. Tanaka, Y. Gouji, T. Oshima, R. Matsumoto, A. Ikeda, and K. Kawakami,	Psychogenic non-epileptic seizures in Japan: Trends in prevalence, delay in diagnosis, and frequency of hospital visit.	Epilepsy and Seizure (Journal of Japan Epilepsy Society)	10	73-86	2018
Fumuro, M. Matsubishi, R. Matsumoto, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, K. Yoshida, R. Takahashi, S. Miyamoto, and A. Ikeda	Do scalp-recorded slow potentials during neuro-feedback training reflect the cortical activity?	Clin Neurophysiol,	129(9)	1884-1890	2018
C.G. Dulla, D. Janigro, P. Jiruska, J.V. Raimondo, A. Ikeda, C.K. Lin, H.P. Goodkin, A.S. Galanopoulou, C. Bernard, and M. de Curtis	How do we use in vitro models to understand epileptiform and ictal activity? A report of the TASK1-WG4 group of the ILAE/AES Joint Translational Task Force.	Epilepsia Open	3(4)	460-473	2018
O. Akman, Y.H. Rao, S. Auvin, M.A. Cortez, H. Kubova, M. de Curtis, A. Ikeda, F.E. Dudek, and A.S. Galanopoulou	Methodologic recommendations and possible interpretations of video-EEG recordings in immature rodents used as experimental controls: A TASK1-WG2 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force.	Epilepsia Open	3(4)	437-459	2018
Aya Kanno, Rei Enatsu, Satoshi Ookawa, Shouhei Noshiro, Shunya Ohtaki, Kengo Suzuki, Yuto Suzuki, Rintaro Yokoyama, Satoko Ochi, Yukinori Akiyama, Takeshi Mikami, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Riki Matsumoto, Nobuhiro Mikuni	Interhemispheric asymmetry of network connecting between frontal and temporo-parietal cortices: a cortico-cortical evoked potential study.	World Neurosurgery	Dec; 120	e628–e636	2018

Kikuchi, T, Abekura, Y, Arai, D, Ikeda, H, Funaki, T, Ishii, A, Yoshida, K, Takagi, Y, Miyamoto, S	A Treatment Strategy for Basilar Bifurcation Aneurysm Associated with Moyamoya Disease: A Case Successfully Treated by Combined STA-MCA Anastomosis and Stent-assisted Coil Embolization.	Journal of Neuroendovascular Therapy				2018
Matsuo H, Handa T, Tsuchiya M, Kubo T, Yoshizawa A, Nakayama Y, Shiga S, Hitomi T, Adachi S, Date H, Hirai T, Ichiyama S.:	Progressive Restrictive Ventilatory Impairment in Idiopathic Diffuse Pulmonary Ossification.	Internal Medicine	Jan 11.			2018
田邊 康人, 平 拓実, 下竹 昭寛, 井上 岳司, 栗屋 智就, 加藤 竹雄, 葛谷 聡, 池田昭夫, 高橋良輔	思春期以降もてんかん発作と発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼが併存した PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子変異の一例	臨床神経(印刷中)	IN PRES S			2019
谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉、下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫	てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ~大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査~	てんかん研究	35	684-692	6	2018
梶川駿介、小林勝哉、宇佐美清英、松本理器、池田昭夫、高橋良輔.	前知謬 (promnesia) を呈した部分てんかん患者 4 例の特徴と特異度.	臨床神経	58	513-516		2018
大井由貴、小林勝哉、人見健文、松本理器、池田昭夫、高橋良輔	皮質ミオクローヌスと歩行恐怖症に低容量ペランパネルが著効した Unverricht-Lundborg 病の 1 例	臨床神経	58	622-625		2018
坂本光弘、松本理器、十川純平、端祐一郎、武山博文、小林勝哉、下竹昭寛、近藤誉之、高橋良輔、池田昭夫	自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱とその有用性の予備的検討	臨床神経	58	609-616		2018
谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉、下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫	てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ~大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査~	てんかん研究	35	684-692		2018
松本理器、下竹昭寛、山尾幸広、菊池隆幸、國枝武治	松本理器、下竹昭寛、山尾幸広、菊池隆幸、國枝武治	神経心理学	34(2)	124-134		2018
村井智彦、人見健文、竹島多賀夫、池田昭夫	てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点・臨床神経生理学の新しい視点から	臨床神経生理学	46(1)	25-32		2018

稲田拓, 菊池隆幸, 小林勝哉, 中江卓郎, 西田誠, 高橋由紀, 小林環, 永井靖識, 松本直樹, 下竹昭寛, 山尾幸広, 吉田和道, 國枝武治, 松本理器, 池田昭夫, 宮本享	アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験—課題の抽出と挿入精度向上の検討.	脳神経外科	46(10)	1917-924	2018
中谷光良, 井内盛遠, 前原健寿, 池田昭夫,	Wide-band EEG を用いた焦点診断— グリアとニューロン両者からのアプローチ	脳神経外科	46(4)	339-353	2018
井内盛遠, 中谷光良, 池田昭夫 : Wide band EEG の有用性 (slow) . 臨床神経生理学 2017, 45: 520-524 . 稲田拓, 菊池隆幸, 小林勝哉, 中江卓郎, 西田誠, 高橋由紀, 小林環, 永井靖識, 松本直樹, 下竹昭寛, 山尾幸広, 吉田和道, 國枝武治, 松本理器, 池田昭夫, 宮本享	アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験—課題の抽出と挿入精度向上の検討—V	No Shinkei Geka	46(10)	1917-924	2018
Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Katsumi Imai, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Yushi Inoue.	Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome.	Epilepsy Res		In press	2019
Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T.	Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBX028 are clinically recognizable: The first case from Japan.	Brain Dev	41(5)	452-455	2019
Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N.	Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism.	Hum Genome Var	5	18	2018
Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS).	Seizure	65(2)	118-123	2019

Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, <u>Imai K</u> , Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations.	Epileptic Disord	21 (1)	48-54	2019
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, <u>Imai K</u> , Shigematsu H, Inoue Y.	<u>Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy.</u>	Seizure	63 (12)	85-90	2018
Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, <u>Imai K</u> , Kagawa Y, Inoue Y.	<u>Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel.</u>	Ther Drug Monit	40 (6)	725-729	2018
Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, <u>Imai K</u> , Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y.	<u>Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia.</u>	Brain Dev	41 (1)	77-84	2019
Takayama R, <u>Imai K</u> , Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y.	<u>Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities.</u>	Brain Dev	40 (7)	601-606	2018
<u>今井克美.</u>	「指定難病ペディア2019」ドラベ症候群	日本医師会雑誌	特別号		2019年6月15日刊行予定、印刷中
Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H.	Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the <i>FGFR1</i> tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors.	J Neurooncol			2019 in press

張 璐、田中英智、柿田明美.	病理所見を理解する基礎 - 海馬硬化 -	てんかん研究	39 (3)	664-666	2019
Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shizimu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Lino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR.	Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents.	Cell Rep	24 (8)	2196-2210.e9	2018
Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A.	Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis.	EBioMedicine	29	38-46	2018
北浦弘樹、柿田明美.	フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析.	Clin Neurosci	36 (8)	970-972	2018
Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Kakita A, Tsuji S, et al.	Intronic TTTCa and TTTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy.	Nat Genet	50 (4)	581-590	2018
Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H	Biallelic variants in <i>CNYP3</i> , which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Hum Genet	102 (2)	321-329	2018
Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M	Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background.	Neuropathology	38 (3)	300-304	2018

Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H	Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and <i>MN1</i> rearrangement.	Brain Pathology	28 (5)	684-694	2018
Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H	Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection.	Brain Pathology	28 (1)	87-93	2018
Sato T, <u>Kato M</u> , Moriyama K, et al.	A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the <i>TUBA1A</i> gene.	Brain Dev	40	819-823	2018
Mutoh H*, <u>Kato M*</u> , Akita T*, et al. (*co-first author)	Biallelic Variants in <i>CNYP3</i> , Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy.	<i>Am J Hum Genet</i>	102	321-329	2018
Miyatake S, <u>Kato M</u> , Sawaishi Y, et al.	Recurrent <i>SCN3A</i> p.I1e875Thr variant in patients with polymicrogyria.	<i>Ann Neurol</i>	84	159-161	2018
Akita T*, Aoto K*, <u>Kato M*</u> , et al. (*co-first author)	<i>De novo</i> variants in <i>CAMK2A</i> and <i>CAMK2B</i> cause neurodevelopmental disorders.	<i>Ann Clin Transl Neurol</i>	5	280-296	2018
加藤光広	新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常	日本周産期・新生児学会雑誌	5 (5)	1250-1253	2018
Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, et al.	Disconnection surgery for intractable epilepsy with a structural abnormality in the medial posterior cortex.	<i>World Neurosurg</i>	116	e577-e587	2018
Ishishita Y, Kawai K (10人中6番目), et al.	Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study.	<i>Human Brain Mapp</i>	128 (4)	Epub 2018/10/26	2018
Ibayashi K, Kawai K (7人中6番目), et al.	Decoding speech with integrated hybrid signals recorded from the human ventral motor cortex.	<i>Front Neurosci</i>	12	221	2018
中嶋剛、川合謙介	小児てんかんに対する外科治療	小児科臨床	71	1677-1683	2018
中嶋剛、川合謙介	難治てんかんの外科治療	小児科診療	81	55-59	2018
山本貴道、川合謙介(5人中4番目)	難治性てんかんに対する発作感知型デバイスによる新たな治療選択肢 Aspire SR & RNS System	脳神経外科	46	247-262	2018

川上 民裕	血管腫の新分類 - ISSVA 分類 -	日本小児皮膚科学会誌	37	9-14	2018
Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T	Detection of fast (40- 150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients	Brain Dev	4 (5)	0397-405	2018
小林勝弘	てんかん診療におけるデジタル脳波計の活用	小児科診療「ここまできた小児神経・筋疾患の診断・治療」	8 (1)	123-30	2018
小林勝弘、遠藤文香、寺崎智行	小児てんかんの病態の年齢的变化	BIO Clinic	33(11)	1037-1041	2018
Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada J, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, <u>Matsuishi T</u>	De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies	Brain Dev	40	406-409	2018
Yuge K, Iwama K, Yonee C, Matsufuji M, Sano N, Saikusa T, Yae Y, Yamashita Y, Mizuguchi T, Matsumoto N, <u>Matsuishi T</u>	A novel STXPB1 mutation causes atypical Rett syndrome in a Japanese girl	Brain Dev	40	493-497	2018
Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, <u>Matsuishi T</u> , ---Matsumoto N	Integrative analysis of de novo mutations in autism spectrum disorders provided deeper insight into disease genes, its biology and drug discovery	Cell Report	22	734-747	2018
高橋知之, 弓削康太郎, 松石豊次郎, 山下裕史朗	レット症候群の病態とMeCP2の多様な役割. 総説 医学・医療の最前線シリーズ	久留米医学会雑誌	第81巻 第11・12号	1 - 8	2018年
Yae Y, Kawano G, Yokochi T, Imagi T, Akita Y, Ohbu K, <u>Matsuishi T</u>	Fulminant acute disseminated encephalomyelitis in children	Brain Dev		S0387-7604(18)30260-2. doi: 10.1016/j.braindev	2018
中村美彩, 河野 剛, 松下美由紀, 八戸由佳子, 横地賢興, 今城 透, 秋田幸大, 大部敬三, 高橋幸利, 松石豊次郎	早期に免疫修飾療法を開始したRasmussen症候群と考えられる6歳女児	日本小児救急医学会雑誌	17	477-481	2018
Ibayashi K, Kunii N, Matsuo T, Ishishita Y, Shimada S, Kawai K, et al	Decoding Speech With Integrated Hybrid Signals Recorded From the Human Ventral Motor Cortex	Front Neurosci	12	221	2018

Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, Shirouzu I, Sato M	Disconnection Surgery for Intractable Epilepsy with a Structural Abnormality in the Medial Posterior Cortex	World Neurosurg	116	e577-587	2018
Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kanuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y.	KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy.	Brain	In press		
青天目信	グルコーストランスポーター 1 欠損症	小児内科	50	772-773	2018
Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T.	A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome	Congenit Anom (Kyoto)	Online		2018
Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N	A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual Disability	Brain Dev	41	276-279	2019
Okamoto N	Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation	Am J Med Genet A	Online		2019
Yamamoto-Shimojima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T.	Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOX P1	Brain Dev	41	257-262	2019
Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T	Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities	Congenit Anom (Kyoto)	Online		2018
Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S	A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome	J Hum Genet	63	957-963	2018
Fassio A, Esposito A, Kato M, Saito H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R	De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy	Brain	141	1703-1718	2018
Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I.	Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM	Hum Genome Var	5	18015	2018
Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T	Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA	Hum Genome Var	5	18007	2018

Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T	De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies	Brain Dev	40	406-409	2018
Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhlévitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsunashi S, Miyake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N	Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders	Hum Mol Genet	27	1421-1433	2018
Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency	Epileptic Disord	20	42-50	2018
Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N	Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia.	Clin Genet.	93	931-933	2018
伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森 祐子, 林優子	乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査	てんかん研究	36	42-51	2018
Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T	An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU	Brain and Development	40	813-818	2018
伊藤進	てんかんと食事療法（ケトン食療法）	ともしび	585	3-11	2018
Yanagishita T, Ito S, Ohtani Y, Eto K, Kanbayashi T, Oguni H, Nagata S	Two cases of childhood narcolepsy mimicking epileptic seizures in video-EEG/EMG	Brain and Development	40	939-942	2018
Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S.	A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features.	Brain Dev	40(10)	926-930	2018
Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T; Committee on Pediatric Nutrition of the Child Health Consortium of Japan.	Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	66(5)	683-684	2018

Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S.	Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate.	Brain Dev	Feb 28	pii: S0387-7604(18)30643-0	2019
Nakajima M., et al	Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia.	Clin Neurophysiol.	129	1182-91	2018
Yamada K, and Shiraishi H., et al	Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.	Mol Genet Metab Rep.	15	55-63	2018
Takeguchi R, Haginoya K, Uchiyama Y, Fujita A, Nagura M, Takeshita E, Inui T, Okubo Y, Sato R, Miyabayashi T, Togashi N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Sasaki M.	Two Japanese cases of epileptic encephalopathy associated with an FGF12 mutation.	Brain Dev	40	728-732	2018
Miyatake S, Kato M, Sawaishi Y, Saito T, Nakashima M, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takata A, Miyake N, Saito H, Matsumoto N.	Recurrent SCN3A p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria.	Ann Neurol	84	159-161	2018
Chougar L, Hagiwara A, Maekawa T, Horii M, Andica C, Iimura Y, Sugano H, Aoki S.	Limitation of neurite orientation dispersion and density imaging for the detection of focal cortical dysplasia with a "transmantle sign".	Phys Med.	52	183-184	2018
Andica C, Hagiwara A, Horii M, Kamagata K, Koshino K, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S	Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations	J Neuroradiol	In print		2019
Nami Araya, Yukiotoshi Takahashi, Masayuki Shimono, Tomofumi Fukuda, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Hiroto Saito	A Recurrent Homozygous NHLRC1 Variant in Siblings with Lafora disease.	Human Genome Variation	5	16	2018
Rumiko Takayama, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Koichi Baba, Naotaka Usui, Yukiotoshi Takahashi, Yushi Inoue	Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities.	Brain & Development	40	601-606	2018

<p>Taisei Mushiroda, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tani, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, for the GENCAT Study Group</p> <p>Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo</p>	<p>Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients.</p>	<p>JAMA Neurology (7) 9</p>	<p>5842-84</p>	<p>2018</p>
<p>Toshiyuki Yamamoto, Keiko Shimojima, Yuki Ueda, Katsumi Imai, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Eri Imagawa, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto</p>	<p>Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in male brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism.</p>	<p>Human Genome Variation</p>	<p>518</p>	<p>2018</p>
<p>Kingswood JC, Belousova E, Benedikt MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D' Amato L, d' Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, <u>Takahashi Y</u>, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC, TOSCA Consortium and TOSCA Investigators</p>	<p>Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness.</p>	<p>Nephrology Dialysis Transplantation</p>	<p>Apr 25</p>	<p>2018</p>

Keiko Hatano, Hideyuki Matsumoto, Akihiko, Mitsutake, Junko Yoshimura, Aya Nomura, Sumihisa Imakado, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Hideji Hashida	Toxic epidermal necrolysis in a autoimmune limbic encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies.	Case Report in Neurology	10	207-212	2018
Go Taniguchi, Hitomi Fuse, Yumiko Okamura, Harushi Mori, Shinsuke Kondo, Kiyoto Kasai, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Keiko Tanaka	Improvement of anti-N-methyl-D-aspartate-receptor-antibodies-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy.	Epilepsy & Behavior Case Reports	10	96-98	2018
Petrus J de Vries, Elena Belousova, Mirjana P Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B d'Augères, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John C Kingswood, John A Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators	TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): Findings from the TOSCA natural history study, Orphanet Journal of Rare Diseases.	Orphanet Journal of Rare Diseases	13	157	2018
Tomokazu Kimizu, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Taikan Oboshi, Asako Horino, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue	Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy.	Seizure	63	85-90	2018

Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D´Amato, Guillaume Beure d´Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar O´Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators	Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study.	Epilepsia Open		1-12	2018
Shinsaku Yoshitomi, Atsushi Ishii, Eriko Koshimizu, Hiroto Saito, Katsumi Imai, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Satoko Miyatake, Shinichi Hirose, Takako Fujita, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Yushi Inoue	Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS).	Seizure	65	118-123	2019
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Asako Horino, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue	Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel.	Therapeutic drug monitoring	40	725-9	2018
Nobusuke Kimura, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Otani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Satohiko Kondou, Yushi Inoue	Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia.	Brain & Development	41	77-84	2019

Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Toru Okanishi, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Jun Yoshimoto, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in focal epileptic disorders for patients with KCNT1 mutation.	Epileptic Disorders	D21	48-54	2019
高橋幸利、森岡景子、大松泰生	プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、抗てんかん薬.	medicina	5(4)	558-62	2018
高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子	抗てんかん薬の作用機序と副作用.	小児内科	5(4)	549-553	2018
高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、山崎悦子、吉富晋作、美根潤、堀野朝子、小池敬義、大松泰生、森岡景子、福岡正隆	脳症後てんかんの病態・治療.	臨床精神薬理	2(6)	1741-749	2018
永瀬静香、親里嘉展、多屋馨子、高橋幸利、新井智、奥野英雄、黒田誠、高崎智彦、片野晴隆、荻美貴、近平雅嗣、押部智宏、中谷尚子、中尻智史、米谷昌彦	詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗NMDA型GluRに対する抗体陽性脳炎の小児3症例.	Neuroinfection	2(1)	3127-133	2018
上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利	免疫療法が著効し、自己免疫による脳と発達発達退行と考えられた1例.	脳と発達	50	282-287	2018
小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳	肺小細胞癌を合併した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の1剖検例.	診断病理	3(1)	541-46	2018
高橋幸利、江川潔	小児疾患の診断治療基準:進行性ミオクロームスてんかん.	小児内科	50巻増刊号	762-763	2018
加藤歩、高柳勝、宮林拓矢、鈴木佐和子、相原悠、守谷充司、鈴木力生、川合英一郎、北村太郎、西尾利之、村田祐二、大浦敏博、佐々木和人、高橋幸利	抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であったBickerstaff型脳幹脳炎の男児例.	仙台市立病院医誌	38	33-37	2018

高橋幸利	続編:てんかんを分かり易く理解するための神経科学、免疫-2: Rasmussen症候群.	てんかん研究	36	667-671	2019
山本 仁	新生児けいれん 小児科領域における診断・治療の現状.	技術情報	1	419 - 424	2018
Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y	Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities	Brain Dev	40(7)	601-606	2018
Ogiwara I, Miyamoto H, Tatsukawa T, Yamagata T, Nakayama T, Atapour N, Miura E, Mazaki E, Ernst SJ, Cao D, Ohtani H, Itohara S, Yanagawa Y, Montal M, Yuzaki M, Inoue Y, Hensch TK, Noebels JL, Yamakawa K	Nav1.2 haplodeficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice	COMMUNICATIONS BIOLOGY	1:96		2018
Usui N, Kondo A, Nitta N, Tottori T, Inoue Y	Surgical Resection of Amygdala and Uncus	Neurologia medico-chirurgica	58	377-83	2018
Usui K, Terada K, Usui N, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Shinozaki J, Nagamine T, Inoue Y.	Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion	Epilepsy Behav Case Rep	10	86-91	2018
Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel	Ther Drug Monit	40	725-729	2018
Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y	Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia	Brain Dev	41	77-84	2019
Usui N, Akamatsu N, Nakasato N, Ohnishi A, Kaneko S, Hiramatsu H, Saeki K, Miyagishi H, Inoue Y	Long-term tolerability, safety and efficacy of adjunctive perampanel in the T open-label, dose-ascending Study 231 and extension Study 233 in Japanese patients with epilepsy	Seizure	62	26-32	2018
Matsudaira T, Terada T, Araki Y, Ikeda H, Obi T, Inoue Y.	HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy	Seizure	63	14-16	2018
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Usui N, Kondo A, Matsuda K, Usui K, Toichi M, Inoue Y.	Analyzing Neural Activity and Connectivity Using Intracranial EEG Data with SPM Software	J Vis Exp	140		2018
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y	Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy	Seizure	63	85-90	2018

Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, Inoue Y, Ohtsuka Y, Sasagawa M, Terada K, Du X, Muramoto Y, Sano T.	Adjunctive levetiracetam in the treatment of Chinese and Japanese adults with generalized tonic-clonic seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Epilepsia Open	3	474-484	2018
Kashida Y, Usui N, Matsuda K, Terada K, Baba K, Kondo A, Hirozawa D, Tottori T, Mihara T, Hanaya R, Arita K, Inoue Y.	Is additional mesial temporal resection necessary for intractable epilepsy with cavernous malformations in the temporal neocortex?	Epilepsy Behav	92	145-153	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y	Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)	Seizure	65	118-123	2019
Begemann A, Acuña MA, Zweier M, Vincent M, Steindl K, Bachmann-Gagescu R, Hackenberg A, Abela L, Plecko B, Kroell-Seger J, Baumer A, Yamakawa K, Inoue Y, Asadollahi R, Sticht H, U H Zeilhofer and Rauch A	Further corroboration of distinct functional features in SCN2A variants causing intellectual disability or epileptic phenotypes	Molecular Medicine	25(16)		2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations	Epileptic Disord	21	48-54	2019
Inoue Y, Kaneko S, Hsieh PF, Meshram C, Lee SA, Aziz ZA, Nabangchang C, Dash A	A post hoc analysis of the long-term safety and efficacy of perampanel in Asian patients with epilepsy	Epilepsia	60	Suppl 11	2019
藤岡真生、井上有史	臨床薬学のための病態生理(8)てんかん	医薬ジャーナル	54	1889-94	2018
西村亮一、井上有史	産業精神保健に役立つてんかん診療の知識	臨床精神薬理	21	1353-62	2018
井上有史	高齢発症てんかんの記憶障害～健忘発作をめぐって	Epilepsy	12	83-87	2018

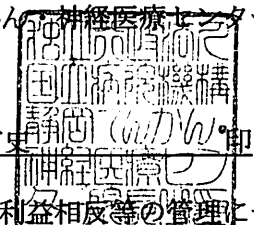
平成 31 年 2 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人 国立病院機構
静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 井上 有史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名） 臨床研究部・院長

（氏名・フリガナ） 井上 有史・イノウエ ユウシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 小川 潔



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）埼玉県立小児医療センター神経科 部長
（氏名・フリガナ）浜野 晋一郎・ハマノ シンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉県立小児医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 淑徳大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 磯岡 哲也



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授（医学系）
（氏名・フリガナ） 林 雅晴 ・ ハヤシ マサハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山口 政徳



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科 教授
(氏名・フリガナ) 廣瀬 伸一 (ヒロセ シンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

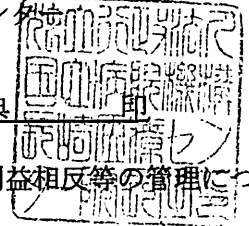
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
長崎医療センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 江崎 宏典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 小児科 医師
（氏名・フリガナ） 本田 涼子 ホンダ リョウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

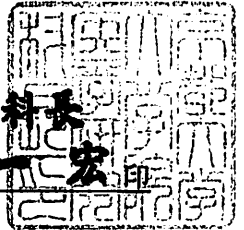
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

平成 31 年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学
所属研究機関長 職名 医学研究科長
氏名 岩井 一宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 京都大学大学院医学研究科 てんかん運動異常生理学・特定教授
(氏名・フリガナ) 池田昭夫・イケダアキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人 国立病院機構
静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 井上 有史 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・部長

(氏名・フリガナ) 今井 克美・イマイ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

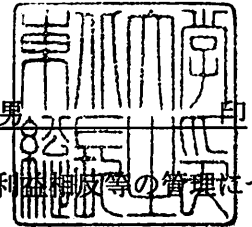
2019年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・准教授
（氏名・フリガナ） 神 一敬・ジン カズタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 直江 知樹



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）臨床研究センター臨床研究企画管理部生物統計研究室 室長
（氏名・フリガナ）嘉田 晃子・カダ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

統計解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 高橋 英二 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 脳研究所 教授
（氏名・フリガナ） 柿田 明美 （カキタ アキヨシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

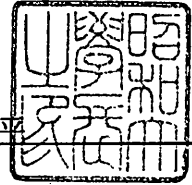
平成31年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小出 良平 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授
(氏名・フリガナ) 加藤 光広 (カトウ ミツヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

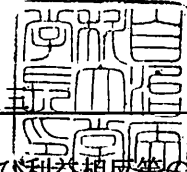
2019年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良五 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 川合 謙介 (カワイ ケンスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

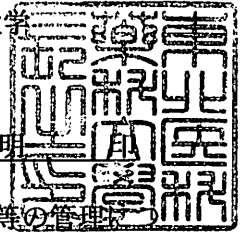
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 高柳 元明



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部 皮膚科学・教授
（氏名・フリガナ） 川上 民裕（カワカミ タミヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北医科薬科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

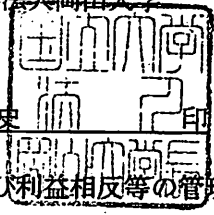
平成31年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学・教授
(氏名・フリガナ) 小林 勝弘・コバヤシ カツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年3月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 永田 見生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 希少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 高次脳疾患研究所・客員教授
（氏名・フリガナ） 松石 豊次郎・マツイシ トヨジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2019年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立神経病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 磯崎 英



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科 医長
(氏名・フリガナ) 松尾 健 (まつお たけし)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都立神経病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学系研究科・助教
（氏名・フリガナ） 青天目 信（ナバタメ シン）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝診療科・研究所 ・ 主任部長
(氏名・フリガナ) 岡本 伸彦 ・ オカモト ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪母子医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

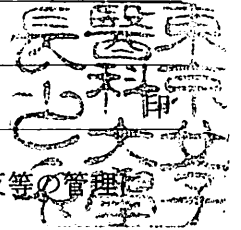
(留意事項) ・ 該当する口チェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・助教

(氏名・フリガナ) 伊藤 進・イトウ ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

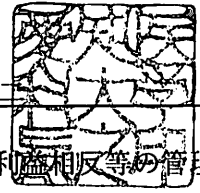
2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 啓 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部 教授
 （氏名・フリガナ） 奥村 彰久・オクムラ アキヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理


当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構
 機関名 名古屋医療センター
 所属研究機関長 職名 院長
 氏名 直江 知樹



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）臨床研究センター臨床研究企画管理部臨床疫学研究室 室長
（氏名・フリガナ）齋藤 明子・サイトウ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

データベース構築・登録・解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

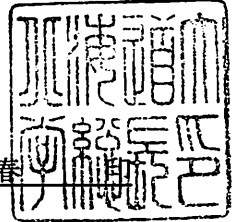
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 名 和 豊 春



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）北海道大学病院・講師
（氏名・フリガナ）白石 秀明・シライシ ヒデアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

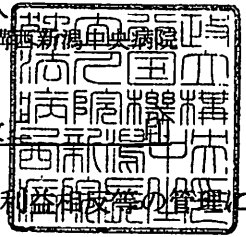
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人
国立病院機構
所属研究機関長 職名 院長
氏名 内山 政



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 脳神経外科 医長
（氏名・フリガナ） 白水 洋史 （シロズ・ヒロシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	西新潟中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

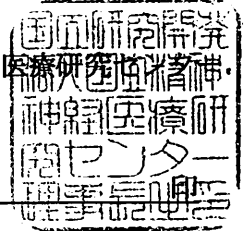
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 水澤 英洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部 医長
（氏名・フリガナ） 齋藤 貴志（サイトウ タカシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

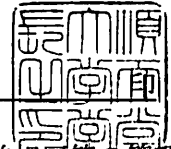
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科・准教授
 (氏名・フリガナ) 菅野 秀宣 (スガノ ヒデノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

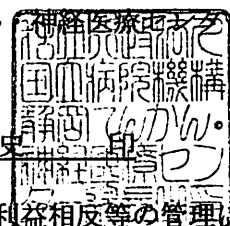
2019年2月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構 静岡てんかん

所属研究機関長 職名 院長

氏名 井上有史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・副院長
(氏名・フリガナ) 高橋幸利・タカハシユキトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

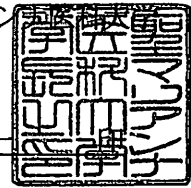
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 聖マリアンナ医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 尾崎 承一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部(小児科学)・教授
（氏名・フリガナ）山本 仁・ヤマモト ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
 ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。